



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μεταμοσχεύσεις κοπράνων, μία μελέτη της μεθόδου και της σύγχρονης βιβλιογραφίας

Μεταπτυχιακός Φοιτητής Καραμπέκος Γεώργιος
Ειδικευόμενος Γαστρεντερολογίας

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή

Ποταμιάνος Σπυρίδων, Καθηγητής, Επιβλέπων Καθηγητής

Καψωριτάκης Ανδρέας, Αναπληρωτής Καθηγητής, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Οικονόμου Κωνσταντίνος, PhD, MD, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα 22 Μάϊου 2017



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ
ΝΟΣΟ»**



Fecal Transplant: a review of the method and modern literature.

Περίληψη

Η μεταμόσχευση κοπράνων (fecal microbiota transplant - FMT) είναι η διαδικασία μετεμφύτευσης κοπρανών υλικού από έναν υγιή δότη σε έναν πάσχοντα λήπτη, με σκοπό την θεραπεία μιας υποκείμενης νόσου. Ο σκοπός της μεταμόσχευσης είναι η αποκατάσταση της εντερικής χλωρίδας του πάσχοντα με αυτήν του δότη. Η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά το 1958 από τον Ben Eisman στις ΗΠΑ σαν μέθοδος θεραπείας της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας. Σήμερα η ένδειξη που έχει λάβει από τον FDA στις ΗΠΑ αφορά τη θεραπεία της εμμένουσας κολίτιδας από *Clostridium Difficile*, με υψηλά ποσοστά θεραπείας. Η συγκεκριμένη μέθοδος θεραπείας βρίσκεται σε ερευνητικό στάδιο για αρκετές άλλες παθήσεις, όπως ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες, μεταβολικές παθήσεις, αυτοάνοσες και νευρολογικές παθήσεις. Στη παρούσα εργασία, γίνεται μία βιβλιογραφική ανασκόπηση, στην οποία αναλύονται οι νεότερες μέθοδοι επιλογής του δότη, επεξεργασίας του υλικού, ταυτοποίησης του μικροβιώματος του εντέρου, μεθόδους χορήγησης καθώς και τα νεότερα δεδομένα στην έρευνα για την αποτελεσματικότητα της FMT στη θεραπεία άλλων νόσων.

Λέξεις κλειδιά: Μικροβίωμα, μεταμόσχευση κοπράνων, κολίτιδα, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, αυτοάνοσα νοσήματα.

Abstract

Fecal microbiota transplant (FMT) is the process of transferring fecal material from a healthy donor to a diseased recipient to cure an underlying disease. The purpose of the transplant is the replacement of the recipient's intestinal microbiota with that of the donor. The method has first been used in 1958 by Ben Eisman for the treatment of pseudomembranous colitis. Today the indication given from FDA in the USA is the recurrent *Clostridium Difficile* infection with high success rates for CDI eradication. FMT is being researched as an alternative therapy for many other diseases, ranging from Inflammatory Bowel Disease, metabolic diseases, autoimmune disorders and neurological conditions. In this review, we will analyze the newest methods of donor selection, methods of identification of intestinal microbiota, fecal matter preparation, methods of administration as well as the latest literature in FMT efficiency for other disorders

Keywords: Microbiota, Fecal transplantation, colitis, inflammatory bowel disease, autoimmune disease.

Ευχαριστίες!

Θα ήθελα να ευχαριστήσω και να ζητήσω μία συγνώμη και να ευχαριστήσω όλους τους συναδέλφους που με βοήθησαν στο γράψιμο και την διόρθωση της εργασίας. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω το SCI-HUB (<https://sci-hub.cc/>) που κατέστησε οικονομικά εφικτή την βιβλιογραφική έρευνα.



Περιεχόμενα

Ιστορία.....	σελ 5
Ορισμός.....	σελ 6
Επιλογή δότη.....	σελ 8
Ιατρικές χρήσεις	
<i>Clostridium Difficile</i> λοίμωξη	σελ 18
ΙΦΝΕ	σελ 23
Ευερέθιστο έντερο	σελ 28
Μεταβολικό σύνδρομο.....	σελ 30
Νευροψυχιατρικές διαταραχές.....	σελ 32
Αυτοάνοσα νοσήματα.....	σελ 36
Σηψη και μη CDI λοιμώξεις.....	σελ 38
Καρκίνος παχέος εντέρου.....	σελ 40
Ασφάλεια και επιπλοκές	σελ 41
Νομοθετική ρύθμιση.....	σελ 42
Βιβλιογραφία.....	σελ 44

,

Ιστορία

Η ιδέα της χρήσης κοπράνων για θεραπεία εμφανίστηκε πρώτη φορά βιβλιογραφικά στην Κίνα, περί τον 4 ο π.Χ. αιώνα, κατά την Dong-jin δυναστεία [1], όπου υπάρχει αναφορά στην χορήγηση κοπράνων για την θεραπεία της οξείας διάρροιας, από τον Ge Hong, έναν παραδοσιακό κινέζο ιατρό. Τα κόπρανα διαλύονταν σε εναιώρημα που χορηγούνταν από το στόμα σε ασθενείς με τροφική δηλητηρίαση. Η μέθοδος καταγράφεται στο πρώτο βιβλίο για την αντιμετώπιση επειγόντων παθήσεων Zhou Hou Bei Ji Fang «Εύκολες θεραπείες για επείγουσες παθήσεις» του 4^{ου} αιώνα π.Χ. [2]

Αργότερα τον 16 ο αιώνα κατά την Ming δυναστεία, ο Li Shizhen περιγράφει μία σειρά διαλυμάτων με κόπρανα που έχουν ζυμικά επεξεργαστεί, εναιώρημα φρέσκων κοπράνων, αποξηραμένα κόπρανα ή κόπρανα νεογνών για την θεραπεία κοιλιακών παθήσεων με σοβαρή διάρροια, πυρετό, πόνο, έμετους ή και δυσκοιλιότητα, στο πιο διάσημο βιβλίο παραδοσιακής Κινέζικης ιατρικής “ Ben Cao Gang Mu ” (Compendium of Materia Medica) [3]. Από τότε, στην προσπάθεια να συνεργαστούν οι ασθενείς, οι ιατροί προέβησαν σε εξωραϊσμό των σκευασμάτων, αναφερόμενοι σε αυτά ως «κίτρινη σούπα» ή άλλα παρόμοια προσωνύμια. Η χρήση των σκευασμάτων τότε δεν αποσκοπούσε στην εναλλαγή της μικροβιακής χλωρίδας του ασθενή με του δότη, αλλά η χρήση τους ήταν σαν καθαρτικά για να αποβάλλουν την παθογόνο αιτία τους [4].



Εικόνα 1. The Ben Cao Gang Mu – Compendium of Materia Medica

Στην δυτική ιατρική, ενώ πρώτη φορά η μεταμόσχευση κοπράνων χρησιμοποιήθηκε σε άλογα από τον Ιταλό ανατόμο Fabricius Aquapendente τον 17 ο αιώνα [5], σε ανθρώπους πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκε από τον χειρουργό Ben Eiseman και τους συνεργάτες του [6], για την, τελικώς επιτυχή, θεραπεία της ψευδομεμβρανώδους εντεροκολίτιδας. Η θεραπεία έγινε με την μορφή κλυσμάτων κοπράνων το 1958, πριν καν ταυτοποιηθεί το *Clostridium Dificille* ως ο παθογόνος μικροοργανισμός της νόσου, με εξαιρετικά θετικά αποτελέσματα. Ακόμα τότε πιστεύονταν ότι η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα είναι αποτέλεσμα λοίμωξης από Χρυσίζοντα Σταφυλόκοκκο. Παρά την τελικά λανθασμένη αυτή υπόθεση, η εμπειρική παρατήρηση από τον Eiseman το 1958 ότι το υπόβαθρο των ασθενών με ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα είναι η πρόσφατη χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος, τον οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η αλλαγή που επέρχεται στην εντερική χλωρίδα των ασθενών είναι που οδηγεί τελικά στην εκδήλωση της νόσου. Η βάση αυτής της

υπόθεσης οδήγησε τελικά στον 21^ο αιώνα να θεωρούμε το μικροβίωμα ως ένα ακόμη μέρος του μηχανισμού άμυνας έναντι στα εξωτερικά παθογόνα. [7]



Εικόνα 2 Dr. Ben Eiseman

Ορισμός

Η μεταμόσχευση κοπράνων (fecal microbiota transplant - FMT) είναι η διαδικασία μετεμφύτευσης κοπρανώδους υλικού από έναν υγιή δότη σε έναν πάσχοντα λήπτη, με σκοπό την θεραπεία μιας υποκείμενης νόσου. Κατά καιρούς στο παρελθόν έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι ορισμοί όπως η κοπρική βακτηριοθεραπεία, κοπρική μετάγγιση ή έγχυση ανθρώπινων προβιοτικών.

Εντόπιση

Με τον όρο gut microbiota ή microbiome, περιγράφεται στην διεθνή βιβλιογραφία το σύνολο της χλωρίδας του πεπτικού συστήματος, από το στόμα μέχρι τον πρωκτό. Τα μικρόβια είναι 2-3 φορές περισσότερα από τους υπόλοιπους ευκαρυώτες και αρχαία, και ως αποτέλεσμα αποτελούν τον συνηθέστερο πληθυσμό αναφοράς. Ο μεγαλύτερος αριθμός των οργανισμών αυτών βρίσκεται στο λεπτό και στο παχύ έντερο, και συνολικά υπολογίζεται στα $3.8 \cdot 10^{13}$. Η συγκέντρωση τους στην οδοντική πλάκα και το σίελο, ενώ είναι υψηλή, λόγω του μικρού όγκου ο συνολικός αριθμός είναι περί το 1% του αριθμού στο παχύ έντερο. Στον στόμαχο και στο αρχικό λεπτό έντερο, λόγω της ταχείας διάβασης του περιεχομένου και του όξινου περιβάλλοντος, ο αριθμός των μικροβίων είναι περί τα $10^3 - 10^4$ βακτήρια/mL, ενώ ο μεγαλύτερος όγκος βρίσκεται εντός του παχέος εντέρου. Η πυκνότητα των βακτηρίων εντός του κόλου είναι κυμαινόμενη καθώς εξαρτάται από παράγοντες όπως η απορρόφηση του ύδατος από τα κόπρανα και την απόπτωση των μικροβίων από τον βλεννογόνο.

Location	Typical concentration of bacteria ⁽¹⁾ (number/mL content)	Volume (mL)	Order of magnitude bound for bacteria number
Colon (large intestine)	10^{11}	400 ⁽²⁾	10^{14}
Dental plaque	10^{11}	<10	10^{12}
Ileum (lower small intestine)	10^9	400 ⁽⁵⁾	10^{11}
Saliva	10^9	<100	10^{11}
Skin	$<10^{11}$ per m ² ⁽³⁾	1.8 m ² ⁽⁴⁾	10^{11}
Stomach	10^3 – 10^4	250 ⁽⁵⁾ –900 ⁽⁶⁾	10^7
Duodenum and Jejunum (upper small intestine)	10^3 – 10^4	400 ⁽⁵⁾	10^7

Πίνακας 3 Πυκνότητα βακτηριακών πληθυσμών σε διάφορα όργανα βάση της πυκνότητας και του όγκου.

Ο όγκος του περιεχομένου υπολογίζεται περί τα 400 ml για έναν άνθρωπο ύψους 1.70 αφαιρώντας τον όγκο του αέρα και των στερεών κοπράνων, με ένα τυπικό γεύμα να ανεβάζει τον όγκο κατά 10%, και κάθε κένωση να τον μειώνει κατά 1/3 ή 1/4. Ο αριθμός των μικροβίων/gr όπως υπολογίζεται από τους Stephens και Cummings [8] βάση ανασκόπησης παλαιότερων ερευνών ποσοτικού προσδιορισμού των μικροβίων, είναι περί τα $0.92 \cdot 10^9 \pm 19\%$ ανά γραμμάριο υγρών κοπράνων. Με αναλογία 1gr/ml για τα υγρά κόπρανα και αναλογία 50% της μάζας των μικροβίων στην συνολική μάζα των κοπράνων [9] υπολογίζεται η συνολική μάζα των μικροβίων του παχέος εντέρου περί τα 0.2 κιλά. Άρα ο απόλυτος αριθμός των μικροβίων των κοπράνων, και κατ' επέκταση του σώματος, υπολογίζεται στα $3.8 \cdot 10^{13}$, αριθμός αρκετά χαμηλότερος από τον πιο χρησιμοποιούμενο 10^{14} – 10^{15} .

Article		bac. #/g dry stool ($\times 10^{11}$)	dry matter as % of stool	bac. #/g wet stool ($\times 10^{11}$)	CV(%)
Author	Year				
Houte & Gibbons	1966	-	-	3.2	53%
Moore & Holdeman	1974	5	22%	1.1	78%
Holdeman, Good & Moore	1976	4.1	31%	1.3	66%
Stephen & Cummings	1980	4	29% ⁽¹⁾	1.2	25%
Langendijk et al.	1995	-	-	2.7	26%
Franks et al.	1998	2.9	-	0.74 ⁽²⁾	39%
Simmering & Kleessen	1999	4.8	-	1.3 ⁽²⁾	44%
Tannock et al.	2000	-	-	0.95	40%
Harmsen, Raangs, He, Degener & Welling	2002	2.1	30%	0.62	38%
Zoetendal et al	2002	2.9	-	0.77 ⁽²⁾	24%
Zhong et al.	2004	1.5	23%	0.35	73%
Thiel & Blaut	2005	3.5	25%	0.87	53%
He et al.	2008	1.5	-	0.39 ⁽²⁾	43%
Uyeno, Sekiguchi & Kamagata	2008	-	-	0.44	34%
Mean		-	27% \pm 2%	0.92 \pm 19%	46%

Πίνακας 4 Η βακτηριακή πυκνότητα στα κόπρανα όπως δίδεται από διάφορες μελέτες από Senders *et al* [10].

Δραστικότητα

Η εντερική χλωρίδα στους ανθρώπους οριστικοποιείται περί την ηλικία των 2 ετών, στην οποία ο εντερικός βλεννογόνος αποκτά ανεκτικότητα, ακόμη και συμβιωτική σχέση με την χλωρίδα που τον έχει αποικίσει. Οι μικροοργανισμοί του παχέος εντέρου δρουν ανταγωνιστικά ενάντια στα παθογόνα μικρόβια, εμποδίζοντας την ανάπτυξη και εγκατάστασή τους. Επίσης μεταβολίζουν τις φυτικές ίνες της διατροφής σε λιπαρά οξέα βραχείας αλυσού μέσω της πολυσακχαριδικής ζύμωσης, τα οποία μπορούν να απορροφηθούν από το παχύ έντερο, ενώ συνθέτουν βιταμίνη Β και Κ και μεταβολίζουν τα χολικά οξέα και τις στερόλες. Στα προϊόντα της ζύμωσης περιλαμβάνονται το οξείκό όξι, το βουτυρικό όξι και το προπιονικό όξι, που χρησιμοποιούνται από τον οργανισμό ως καύσιμη ύλη, θρεπτικά συστατικά και βοηθούν στην απορρόφηση διαιτητικών ιχνοστοιχείων όπως το ασβέστιο, το μαγνήσιο και ο σίδηρος.

Επιλογή δότη

Παρακάτω παρατίθενται ορισμένες τεχνικές επιλογής δότη με βάση τις οδηγίες που δίνουν διάφοροι οργανισμοί.

Open Biome τράπεζα κοπράνων, κριτήρια αποκλεισμού δότη, εργαστηριακός έλεγχος

Δότες ηλικίας 18-50 ετών χωρίς κάποιο από τα παρακάτω στο ιστορικό:

1. Μολυσματικοί κίνδυνοι
 - a. Γνωστή λοίμωξη από HIV ή ιογενή ηπατίτιδα
 - b. Σεξουαλικές συμπεριφορές υψηλού κινδύνου
 - c. Χρήση παρανόμων ουσιών
 - d. Τατουάζ ή piercing προ 6μήνου
 - e. Φυλακισμένος ή ιστορικό φυλάκισης
 - f. Γνωστό ιστορικό μολυσματικής τροπικής νόσου ή ενεργού μολυσματικής νόσου
 - g. Άλλα γνωστοί μολυσματικοί κίνδυνοι όπως π.χ. Creutzfeldt Jacob disease
 - h. Ιστορικό ταξιδιού σε περιοχές με ενδημικότητα μολυσματικών παθογόνων
2. Νοσήματα δυνητικά οριζόμενα από το μικροβίωμα:
 - a. Γαστρεντερικές νόσοι (π.χ. ιστορικό συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου, Ιδιοπαθής φλεγμονώδης εντεροπάθεια, χρόνιας δυσκοιλιότητας ή χρόνιας διάρροιας, κοιλιοκάκη, διαταραχές του γαστρεντερικού σωλήνα)
 - b. Ατοπικές νόσοι (π.χ. άσθμα, ατοπική δερματίτιδα, εωσινοφιλικές διαταραχές της πεπτικής οδού.)
 - c. Αυτοάνοσα νοσήματα
 - d. Σύνδρομο χρονίου πόνου
 - e. Μεταβολικές διαταραχές (κλινική εκτίμηση BMI, περιμέτρου μέσης)
 - f. Νευρολογικά νοσήματα
 - g. Ψυχιατρικές νόσοι
 - h. Ιστορικό κακοήθειας

- i. Χειρουργεία / άλλο σοβαρό ιατρικό ιστορικό
- j. Τρέχουσα συμπτωματολογία
- k. Φαρμακευτική αγωγή όπως αντιβιοτικά, αντιμυκητιασικά, αντικά και ανοσοκατασταλτικά
- l. Περιοριστική διαίτα
- m. Οικογενειακό ιστορικό θετικό για σχετικά νοσήματα π.χ ΙΦΝΕ, Καρκίνος παχέος εντέρου

Εργαστηριακό έλεγχος

- 1. Ορολογικός έλεγχος
 - a. HIV αντισώματα, τύπου 1 κ 2
 - b. Ηπατίτιδα Α (IgM)
 - c. Πλήρης έλεγχος για ηπατίτιδα Β (HBsAg, anti-HBc [IgM και ολικά])
 - d. Ηπατίτιδα C
 - e. Treponema pallidum (EIA μετά από θετική PRP)
 - f. HTLV 1 και 2
 - g. Γενική αίματος και τύπο λευκών
 - h. Ηπατικός κύκλος (AST, ALT, ALP, Tbil, Dbil, Albumin)
- 2. Έλεγχος κοπράνων
 - a. PCR έλεγχος για Clostridium Difficile για το γονίδιο τοξίνης NAA
 - b. Καλλιέργειες για κοινά εντερικά παθογόνα π.χ. Σαλμονέλα, Σιγκέλα, καμπυλοβακτηρίδιο, Vibrio, EIA για Shiga τοξίνη
 - c. Έλεγχος με EIA για αντιγόνο κοπράνων HelicobacterPylori.
 - d. Μικροσκοπικός έλεγχος για κύστες και παράσιτα (περιλαμβανομένου και του Isospora)
 - e. Έλεγχος κοπράνων με EIA για Giardia lamblia
 - f. Έλεγχος κοπράνων με EIA για Cryptosporidium
 - g. Ziehl – Neelsen βαφή για Cyclospora
 - h. Μικροσκοπικός έλεγχος για Microsporidia
 - i. Real-time PCR για Norovirus κοπράνων
 - j. Έλεγχος κοπράνων με EIA για Rotavirus και Adenovirus 40/41
 - k. Εντερόκοκκο ανθεκτικό σε Βανκομυκίνη (VRE)

Θετικά κριτήρια: Έλεγχος μικροβιώματος με χαρακτηρισμό 16S rRNA αλληλουχίας σε κάθε δότη καθώς και σύνοψη των μικροβιακών πληθυσμών και των μεγεθών αυτών, ώστε να υπάρξει ταυτότητα στα δείγματα.

Σύστημα συνεχούς επανελέγχου: συνεχής έλεγχος των δοτών που πληρούν τα προαναφερθέντα κριτήρια για να ανιχνευθούν πιθανές αλλαγές στην υγεία τους.

- 1. Περίοδος συλλογής: Μέχρι 60 ημέρες μετά τον αρχικό έλεγχο. Σε αυτό το χρονικό διάστημα ο δότης δεν πρέπει να πληροί κάποιο από τα κριτήρια αποκλεισμού όπως αποδόθηκαν παραπάνω

2. Καραντίνα και διπλός έλεγχος: Το υλικό τοποθετείται σε καραντίνα μέχρι ο δότης να περάσει και έναν δεύτερο εκ νέου κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο όπως περιεγράφηκε παραπάνω.
3. Παράθυρο ορομετατροπής: τα υλικά που ελέγχονται ενέχουν τον κίνδυνο ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων εάν ο έλεγχος γίνει τις τελευταίες ημέρες μετά την παράδοση του δείγματος. Αντιστοίχως το υλικό που συλλέγεται στις τελευταίες 14 ημέρες του παραθύρου παράδοσης του υλικού περνά και έναν τρίτο έλεγχο εκτός του 14ημέρου
4. Δείγματα ασφαλείας: Πολλαπλά δείγματα από κάθε υλικό φυλάσσονται για τουλάχιστον 24 μήνες. Σε περίπτωση που υπάρξει ανεπιθύμητη ενέργεια ή μόλυνση, το ακριβές ίδιο δείγμα μπορεί να επανελεγχθεί.
5. Παρακολούθηση ελέγχου ποιότητας: Μέσω της μεθόδου ταυτοποιημένης μεταμόσχευσης κοπράνων, οι περισσότεροι δότες έχουν προμηθεύσει και στο παρελθόν κόπρανα που έχουν χρησιμοποιηθεί ασφαλώς και χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες σε δεκάδες ασθενείς.

Συνεχής έλεγχος δοτών

1. Έλεγχος με την παραλαβή του κάθε δείγματος
 - a. Ποιοτικός έλεγχος στην παράδοση κάθε δωρεάς, από τεχνικό για γενική επισκόπηση της υγείας του δότη. Σε περίπτωση συμπτωμάτων / αμφιβολιών, το δείγμα απορρίπτεται
 - b. Οι δότες ενημερώνουν για οποιεσδήποτε αλλαγές στην υγεία τους. Κλινικά σημεία που εγείρουν υποψία, οδηγούν σε κλινική εξέταση από ιατρό για να επανεκτιμηθεί η καταλληλότητα του δότη.
 - c. Έλεγχος από τεχνικό για
 - i. Παθολογία κοπράνων (μέλαινα, αιματοχесία, βλέννη) τα δείγματα που εγείρουν υποψία για ακαταλληλότητα καταγράφονται, απορρίπτονται και ο δότης εξετάζεται από ιατρό για πιστοποιηθεί η καταλληλότητα του.
 - ii. Κλίμακα κοπράνων κατά Bristol 3-5. Κόπρανα 1-2 (δυσκοιλιότητα) και 6-7 (διάρροια) απορρίπτονται και ο δότης εξετάζεται από ιατρό για πιστοποιηθεί η καταλληλότητα του
2. Τυχαιοποιημένος έλεγχος
 - a. Όλοι οι δότες υποβάλλονται σε τυχαιοποιημένους ελέγχους από νοσηλεύτρια και/ή ιατρό επιβλεπόμενοι από ειδικό παθολόγο. Ο έλεγχος περιλαμβάνει κλινική εξέταση, μέτρηση αρτηριακής πίεσης και λοιπών ζωτικών σημείων, διάμετρο μέσης και θερμομέτρηση
 - b. Εργαστηριακός έλεγχος: Μεταξύ των τακτικών ελέγχων, δείγματα κοπράνων διαλέγονται τυχαία για έλεγχο σαν επιπλέον δικλείδα βεβαίωσης ποιότητας

3. Κλινική παρακολούθηση

- a. Πρόσβαση οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας σε νοσηλευτικό και ιατρικό προσωπικό σε περίπτωση προβλήματος υγείας
- b. Καθορισμένα πρωτόκολλα νόσου. Σε περίπτωση που ο δότης εμφανίσει εμπύρετο ή αλλαγή των κενώσεων, οι δότες έχουν την οδηγία να επικοινωνήσουν με την OpenBiome. Γίνεται συζήτηση των συμπτωμάτων των ασθενών με ιατρό, και μετά κατευθύνονται προς τον πρωτοβάθμιο πάροχο υγείας, αν κριθεί σκόπιμο. Αν ο ιατρός κρίνει ότι μπορεί τα συμπτώματα του δότη να επηρεάσουν την υγεία ενός λήπτη, ο δότης εξαιρείται από την συμμετοχή αναμένοντας κλινικο-εργαστηριακό έλεγχο βάση των συμπτωμάτων που περιγράφει. Εάν η διάγνωση επιβεβαιωθεί, τότε ο δότης αποσύρεται από το πρόγραμμα, με την διακριτική ευχέρεια του Chief Medical Officer ή/και την υποεπιτροπή ασφαλείας της Κλινικής Συμβουλευτικής Επιτροπής του OpenBiome (Clinical Advisory Board) που περιλαμβάνει ηγετικές φυσιογνωμίες στην αντιμετώπιση λοιμωδών νοσήματων, στην μικροβιολογία και στην γαστρεντερολογία. Σε περίπτωση αποκλεισμού, όλο το υλικό που έχει συλλεχθεί πιο πριν καταστρέφεται. Σε περίπτωση παροδικού ή μη ανησυχητικού συμπτώματος, οι δότες επανεγγράφονται όταν τα συμπτώματα αποχωρήσουν με την διακριτική ευχέρεια του Chief Medical Officer ή/και την υποεπιτροπή ασφαλείας.
- c. Τυχαία ευρήματα: Σε περίπτωση ελάσσονος, μη κρίσιμου ευρήματος, (π.χ στην γενική αίματος ή στον βιοχημικό έλεγχο) ο δότης θα υποβάλλεται σε κλινικό έλεγχο από ιατρό. Ο ιατρός θα αποφασίζει την καταλληλότητα και θα δίνει μία σύνοψη και αιτιολόγηση απευθυνόμενη στην κατάλληλη δομή υγείας για να κατευθύνει τον θεράποντα ιατρό του δότη να τον εκτιμήσει.

Έλεγχοι παραγωγής και επεξεργασίας.

Στις εγκαταστάσεις επεξεργασίας ακολουθείται μια προσεχτικά πιστοποιημένη σειρά από τυποποιημένες διαδικασίες για να διασφαλιστεί η συνεπής ποιότητα παραγωγής των δειγμάτων. Παρακάτω συνοψίζεται η σειρά εργασιών που χρησιμοποιείται για να καταγραφεί, επεξεργαστεί και παρακολουθηθεί το δείγμα κατά την παραγωγή.

1. Ο δότης συλλέγει τα κόπρανα σε μία συσκευασία συλλογής, η οποία με την σειρά της τοποθετείται σε νέα LDPE πλαστική σακούλα (Ri-Pac 2GN ή παρόμοια). Οι δότες λαμβάνουν εκπαίδευση έτσι ώστε να αποφεύγονται οι επιμολύνσεις κατά την συλλογή.
2. Το σφραγισμένο δείγμα μεταφέρεται από τον δότη σε πιστοποιημένο τεχνικό.
3. Γίνεται υπολογισμός της μάζας του δείγματος
4. Τα δείγματα μεταφέρονται σε έναν αποστειρωμένο με υπεριώδη ακτινοβολία πάγκο επεξεργασίας βιολογικών υλικών ο οποίος έχει καθαριστεί με σποροκτόνο καθαριστικό ειδικό για την επεξεργασία δειγμάτων και απομονώνεται από τα υπόλοιπα δείγματα και διαδικασίες στις εγκαταστάσεις της OpenBiome.
5. Εντός του πάγκου επεξεργασίας, τα κόπρανα μεταφέρονται σε μία αποστειρωμένη, μίας χρήσης σακούλα φίλτρου. Η σακούλα εφαρμόζεται τελείως γύρω από την συσκευασία

- συλλογής, ώστε να μην υπάρχει περίπτωση διαφυγής υλικού. Όλο το υλικό τοποθετείται από την ίδια πλευρά του φίλτρου εντός της σακούλας.
6. Τοποθετείται στείρο διάλυμα 12.5% γλυκερόλης με διαλύτη φυσιολογικό ορό (0.9% w/v NaCl) στην σακούλα. Ο όγκος του διαλύματος είναι αντίστοιχος της μάζας του δείγματος.
 7. Το διάλυμα του δείγματος σφραγίζεται εντός της σακούλας και τοποθετείται σε αναμείκτη ομογενοποίησης για 120 δευτερόλεπτα για να βρεθούν οι μικροβιακοί πληθυσμοί στον υδάτινο διαλύτη. Τα ινώδη υλικά παραμένουν στην αρχική πλευρά, ενώ στην άλλη πλευρά του φίλτρου 330 micron συλλέγεται το εναιώρημα των μικροβιακών πληθυσμών και του διαλύτη.
 8. Τα δείγματα τυποποιούνται έπειτα σε αποστειρωμένα σκεύη με αποστειρωμένες πιπέτες μίας χρήσης.
 9. Τα σκεύη σφραγίζονται και καταψύχονται άμεσα στους -80°C. Τα σκεύη σφραγίζονται με διάτρητα, μη παραποιήσιμα PVC ελαστικά πώματα για να διασφαλιστεί ότι τα δείγματα έχουν ένα επιπλέον επίπεδο ασφαλείας και δεν θα επιμολυνθούν ή θα παραποιηθούν κατά την φύλαξη και την διανομή τους.
 10. Τα δείγματα παραδίδονται στους θεράποντες σε ξηρό πάγο, σε κυτία διπλής ασφάλειας με δείκτες θερμοκρασίας ώστε να βεβαιώνεται ότι δεν έχουν ξεπαγώσει κατά την αποθήκευση και μεταφορά τους.
 11. Κάθε δείγμα φέρει ένα μοναδικό barcode για την ιχνηλασιμότητα της παρτίδας σε περίπτωση προβλήματος.

Οδηγίες για FMT από National Institute of Health

I Ενδείξεις Κύρια ένδειξη:

1 Υποτροπιάζουσα ή επανεμφανιζόμενη CDI α) Τουλάχιστον 3 επεισόδια ήπιας προς μέτρια CDI και αποτυχία 6-8 εβδομάδων μειούμενης δόσης με βανκομυκίνη με ή χωρίς εναλλακτικό αντιβιοτικό (π.χ. ριφαξιμίνη ή νιταζοξανίδη) β) Τουλάχιστον 2 επεισόδια σοβαρής CDI που οδηγεί σε νοσηλεία και συσχετίζεται με σοβαρή θνητότητα 2 Μέτριας βαρύτητας CDI που δεν ανταποκρίνεται σε συμβατική θεραπεία (βανκομυκίνη) για τουλάχιστον μία εβδομάδα 3 Σοβαρή και κεραυνοβόλος CD κολίτιδα χωρίς απόκριση στην συμβατική θεραπεία μετά από 48 ώρες.

Σε όλες τις περιπτώσεις, η κύρια προτεραιότητα θα πρέπει να δίνεται στην σοβαρότητα και το στάδιο της CDI όταν αποφασίζεται ή πρώιμη χρήση FMT για την αποτροπή άλλης κλινικής επιδείνωσης του ασθενούς.

II Διαλογή δότη

A. Επιλογή δότη

Αυτή την στιγμή υπάρχουν λίγα δεδομένα που να δείχνουν υπεροχή ενός δότη, εκτός από τα κριτήρια αποκλεισμού που βασίζονται σε ιατρικό ιστορικό και εργαστηριακό έλεγχο. Υπάρχουν μερικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα όμως που μπορούν να συγκριθούν. Οι σύμβιοι δότες (π.χ σύζυγος) έχουν το πλεονέκτημα ότι μοιράζονται μολυσματικούς κινδύνους ήδη, γεγονός που μειώνει το ρίσκο της μετάδοσης μολυσματικών παραγόντων. Παρά τη σοβαρή πιθανότητα οι σύμβιοι δότες να είναι φορείς *C. Difficile*, η περιορισμένη εμπειρία δείχνει ότι η μεταμόσχευση κοπράνων που περιέχουν CD σε λήπτη με υποτροπιάζουσα CDI δεν επηρεάζει αρνητικά την έκβαση της διαδικασίας. Οι μητρικοί πρώτου βαθμού συγγενείς θεωρητικά έχουν το πλεονέκτημα ότι μοιράζονται τον μεγαλύτερο αριθμό μικροβιακών ειδών στην εντερική τους χλωρίδα με τον λήπτη, άρα το τροποποιούμενο κομμάτι της βλεννογονικής ανοσίας θα είναι πιο ανεκτικό έναντι μικροβίων από αυτούς τους δότες. Στην πράξη όμως τα κόπρανα από εναλλακτικούς δότες ήταν εξίσου αποτελεσματικά στην εκρίζωση CDI. Παρομοίως, υπάρχει η θεωρητική πιθανότητα οι γυναίκες δότες να έχουν εντερική χλωρίδα που να προδιαθέτει στην εμφάνιση συμπτωμάτων ευερέθιστου εντέρου. Από την άλλη υπάρχουν πλεονεκτήματα στην χρήση υλικού από άγνωστους υγιείς δότες που έχουν περάσει από διεξοδικό έλεγχο. Η διαθεσιμότητα τέτοιας μεγάλης πηγής δοτών μπορεί να διευκολύνει την εκτέλεση FMT, ενώ η διασφάλιση της υγείας του δότη, προφυλάσσει τον λήπτη από νοσήματα που η σχέση τους με την εντερική χλωρίδα είναι ακόμα στο ερευνητικό στάδιο, ειδικά για νεότερους ασθενείς που είναι ευκολότερο να αναπτύξουν χρόνια νοσήματα σχετιζόμενα με την εντερική χλωρίδα του δότη.

B Κριτήρια αποκλεισμού δότη

Ενώ τα παρακάτω παρατιθέμενα κριτήρια αποτελούν απόλυτες ή σχετικές αντενδείξεις στην χρήση FMT, πρέπει η πρώτη προτεραιότητα να δίνεται στην σοβαρότητα της κατάστασης του ασθενή. Δηλαδή, η κοινή συμφωνία να προχωρήσει η FMT μεταξύ του δότη και του λήπτη υπερβαίνει του ρίσκου μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων στις περιπτώσεις που ένας υγιής διερευνημένος δότης δεν είναι διαθέσιμος, ή η κατάσταση του ασθενή είναι τόσο σοβαρή που ο χρόνος είναι κρίσιμος παράγοντας στην πρόληψη της θνητότητας από CDI. Την ίδια στιγμή ο θεράπωντας που χορηγεί την FMT πρέπει να αναλάβει την ευθύνη για την ανεξάρτητη κρίση του δότη για πιθανό ρίσκο και δεν δεσμεύεται από την συμφωνία λήπτη – δότη, αν κρίνει ότι το ρίσκο είναι αδικαιολόγητα υψηλό. Ο κύριος σκοπός της λήψης ιστορικού του δότη είναι διασφάλιση ότι βρίσκεται σε καλή σωματική υγεία, ότι η διαδικασία της μεταμόσχευσης είναι

ασφαλής για τον δότη, και για την ταυτοποίηση μολυσματικών κινδύνων μεταδιδόμενων από τα κόπρανα. Το ιστορικό έχει ιδιαίτερη σημασία για την ταυτοποίηση πιθανών ασθενειών και παθήσεων για τις οποίες δεν υπάρχουν εργαστηριακά τεστ ή δεν είναι αρκετά ευαίσθητα για να ανιχνεύσουν μολυσματικούς παράγοντες ή βρίσκονται εντός του παραθύρου διάγνωσης σε πρώιμο στάδιο της λοίμωξης.

1) Απόλυτες αντενδείξεις

α) Κίνδυνος λοίμωξης: Ξεκινώντας με την λήψη ιστορικού παρόμοιου με αυτού για τους αιμοδότες (ερωτηματολόγια από <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/BloodDonorScreening/UCM341088.pdf>)

- ☐ Γνωστή HIV, HBV ή HCV λοίμωξη
- ☐ Γνωστή έκθεση σε HIV ή ιογενή ηπατίτιδα εντός των προηγούμενων 12 μηνών
- ☐ Σεξουαλικές συμπεριφορές υψηλού ρίσκου (π.χ. σεξουαλική επαφή με ασθενείς με HIV/AIDS ή ηπατίτιδα, σεξ για χρήματα ή ναρκωτικά)
- ☐ Χρήση παράνομων ουσιών
- ☐ Τατουάζ ή body piercing τους τελευταίους 6 μήνες
- ☐ Κρατούμενοι φυλακών ή ιστορικό εγκλεισμού σε φυλακές
- ☐ Γνωστή τωρινή μεταδιδόμενη νόσος (π.χ. λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού)
- ☐ Παράγοντες κινδύνου για υπότυπους νόσου Creutzfeldt-Jakob
- ☐ Ταξίδι εντός του τελευταίου 6 μηνών σε περιοχές του κόσμου με ενδημικές διαρροϊκές ασθένειες ή υπάρχει υψηλό ρίσκο για ανάπτυξη ταξιδιωτικής διάρροιας.

β) Γαστρεντερολογικές συννοσηρότητες.

- ☐ Ιστορικό φλεγμονώδους εντεροπάθειας
- ☐ Ιστορικό συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου, ιδιοπαθούς χρόνιας δυσκοιλιότητας ή διάρροιας
- ☐ Ιστορικό γαστρεντερικής κακοήθειας ή γνωστής πολυποδίασης.

γ) Παράγοντες που επηρεάζουν την σύνθεση της εντερικής χλωρίδας

- ☐ Αντιβίωση τους προηγούμενους 3 μήνες
- ☐ Σοβαρή ανοσοκατασταλτική θεραπεία π.χ. αναστολείς καλσινευρίνης, εξωγενή γλυκοκορτικοειδή, βιολογικοί παράγοντες κλπ.
- ☐ Συστηματική χρήση αντι-νεοπλασματικών παραγόντων

δ) Επιπλέον παράμετροι σχετικοί με τον λήπτη

- ☐ Λήψη προσφάτως από τον δότη γνωστού για τον λήπτη αλλεργιογόνου (π.χ. φυστίκια)

2 Σχετικές αντενδείξεις που είναι σωστό να θεωρηθούν.

α) Ιστορικό μείζονος γαστρεντερολογικής επέμβασης (π.χ. γαστρικής παράκαμψης)

β) Μεταβολικό σύνδρομο

γ) Συστηματική αυτοανοσία π.χ. πολλαπλή σκλήρυνση, νόσος συνδετικού ιστού,

δ) Ιστορικό ατοπίας, συμπεριλαμβανομένου άσθματος, εκζέματος, ηωσινοφιλικών διαταραχών του γαστρεντερικού σωλήνα

ε) Σύνδρομο χρονίου πόνου π.χ. σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, ινομυαλγία

Γ. Έλεγχος δότη

Ο δότης θα πρέπει να υποβάλλεται σε εργαστηριακό έλεγχο για σχετικές μεταδοτικές νόσους. Είναι όμως εξίσου σημαντικό να δοθεί το κύριο βάρος στην νόσο του λήπτη όταν συνυπολογίζουμε και την εγγενή καθυστέρηση στην ολοκλήρωση αυτού του ελέγχου. Συνίσταται η χρήση των οδηγιών του FDA για δότες ανθρώπινων κυττάρων και κυτταρικών και ιστικών προϊόντων. (<https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/TissueTissueProducts/default.htm>). Ο FDA συνιστά τον έλεγχο των δοτών και τον έλεγχο για σχετικές μεταδιδόμενες νόσους για δότες ανθρώπινων κυττάρων, ιστών και βασιζομένων-σε-ιστούς προϊόντων. (Human Cells, tissues and cellular and tissue based products, HCT/PS) Ένας μολυσματικός παράγοντας είναι σχετικός εάν υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης στον λήπτη ή στους παρασκευαστές και τους χειριστές των κοπράνων και μπορεί να είναι απειλητικός για την ζωή τους ή θανατηφόρος, μπορεί να οδηγήσει σε αναπηρία ή μόνιμη βλάβη του σώματος, ή μπορεί να επιφέρει την ανάγκη ιατρικής ή χειρουργικής παρέμβασης για την πρόληψη μόνιμης βλάβης σωματικής λειτουργίας ή μόνιμης βλάβης μίας σωματικής δομής, και είναι ένας για τον οποίο έχουν αναπτυχθεί κατάλληλες δοκιμασίες ελέγχου εγκεκριμένες από τον FDA.

Η ακόλουθη λίστα περιλαμβάνει

1 Έλεγχος κοπράνων

- α) *Clostridium Difficile* τοξίνη με PCR, εάν δεν υπάρχει τότε έλεγχο για τοξίνες A κ B με ανοσοενζυμική μέθοδο (EIA)
- β) Τυπική καλλιέργεια κοπράνων για εντερικά παθογόνα
- γ) Κοπρικό *Giardia* αντιγόνο
- δ) Κοπρικό *Cryptosporidium* αντιγόνο ε) Χρώση οξεάντοχων για *Cyclospora*, *Isospora* και αν δεν υπάρχει αντιγονικό τέστ, και για *Cryptosporidium* στ) Αυγά και παράσιτα
- ζ) *Helicobacter pylori* αντιγονικό τεστ κοπράνων (για χορήγηση της FMT από ανώτερο πεπτικό)

2 Ορολογικός έλεγχος

- α) HIV τύποι 1 και 2
- β) HAV IgM
- γ) HBsAg, anti HBc (IgG και IgM) και anti-HBs
- δ) HCV ab
- ε) PRP και FTA-ABS

Επιβεβαιωτικός έλεγχος: Επαναληπτικός έλεγχος πρέπει να γίνεται σε θετικά ή απροσδιόριστα αποτελέσματα ή σε διφορούμενα αποτελέσματα. Ο έλεγχος του λήπτη για αυτά τα νοσήματα είναι προαιρετικός.

Έλεγχος σε περίπτωση που ο δότης είναι σεξουαλικός σύντροφος του λήπτη: Υπάρχουν περιπτώσεις που η διαδικασία διαλογής του δότη και ο έλεγχος δεν είναι απαραίτητα (π.χ. σε δωρεά αναπαραγωγικών κυττάρων σεξουαλικού συντρόφου με σκοπό την κύηση). Θεωρητικά, οι σεξουαλικοί σύντροφοι μοιράζονται τα σωματικά υγρά άρα έχουν και προηγούμενη έκθεση σε μεταδιδόμενες νόσους. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο θεράπωντας που διεκπεραιώνει την FMT μπορεί να επισπεύσει τον προαναφερθέντα έλεγχο, ειδικά σε διαδικασίες όπου η υγεία του λήπτη το επιβάλλει (όπως σε οξεία CDI)

III Κριτήρια αποκλεισμού λήπτη

Συνήθως αρκετοί από τους υποψήφιους λήπτες για FMT έχουν συνοσηρότητες που θα πρέπει να τεθούν υπόψιν των θεραπόντων αλλά πολύ σπάνια αυτές θα οδηγήσουν σε αποκλεισμό του λήπτη.

Ειδική μέριμνα θα πρέπει να δοθεί στις παρακάτω περιπτώσεις.

- 1) Ασθενείς σε μείζονα ανοσοκατασταλτική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων υψηλής δόσης κορτικοστεροειδών, αναστολείς καλσινευρίνης, mTOR αναστολείς, βιολογικοί παράγοντες απομείωσης λεμφοκυττάρων, anti-TNF παράγοντες και άλλοι χημικοθεραπευτικοί ή αντινεοπλασματικοί παράγοντες.
- 2) Ασθενείς σε προχωρημένη ηπατική κίρρωση, προχωρημένου σταδίου AIDS, με πρόσφατη μυελική μεταμόσχευση ή άλλη σοβαρή περίπτωση ανοσοκαταστολής.

IV Πρωτόκολλο εφαρμογής FMT

A) Προετοιμασία δότη

- 1 Χρήση ενός οσμωτικού καθαρτικού την νύχτα προ της διαδικασίας
- 2 Αποφυγή τροφίμων στα οποία ο ασθενής έχει αλλεργία για 5 ημέρες προ της διαδικασίας
- 3 Οδηγία για ενημέρωση του ιατρού για εμφάνιση συμπτωμάτων λοίμωξης (πυρετός, διάρροια, έμετοι) που εμφανίζονται μεταξύ του ελέγχου και της διαδικασίας

B) Προετοιμασία λήπτη

- 1 Εντερική προετοιμασία μεγάλου όγκου, ανεξαρτήτως της οδού χορήγησης. Η σοβαρότητα της νόσου του ασθενή μπορεί να περιορίζει την δυνατότητα να γίνει αυτό το βήμα
- 2 Λοπεραμίδη σε χορήγηση μέσω κολοσκόπησης προαιρετικά.
- 3 Εάν η FMT γίνεται με την χρήση ρινο-δωδεκαδακτυλικού σωλήνα, ένας αναστολέας αντλίας πρωτονίων θα πρέπει να δοθεί στον λήπτη το βράδυ πριν και το πρωί της διαδικασίας.

V Προετοιμασία των κοπράνων

A) Επεξεργασία/ αποθήκευση κοπράνων

- 1) Χρήση κατά προτίμηση όσο πιο γρήγορα γίνεται μετά την κένωση, οπωσδήποτε εντός 24 ωρών και προτιμότερα εντός 6ώρου. Τα κόπρανα μπορούν να φυλαχθούν σε ένα αεροστεγές σκεύος και μπορούν να τοποθετηθούν σε ψυγείο, αλλά όχι να καταψυχθούν
- 2) Χρήση πάγκου κάθετης ροής (τα κόπρανα αποτελούν βιολογικό κίνδυνο 2ου επιπέδου)
- 3) Γενικές προφυλάξεις. Οι χειριστές και μεταφορείς των κοπράνων θα πρέπει να φορούν αδιάβροχη στολή, γάντια και μάσκα με γυαλιά.

B) Προετοιμασία της FMT

1. Ενώ η επιλογή του διαλύματος μπορεί να διαφέρει μεταξύ των θεραπειών, η χρήση ή φυσιολογικού ορού για ενδοφλέβια χρήση ή γάλακτος 4% είναι προτιμητέα για το διάλυμα.
2. Για τα βέλτιστα αποτελέσματα, ένας συμβατικός οικιακός αναμεικτής (blender) για αποκλειστική χρήση στην FMT θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί. Τα κόπρανα θα πρέπει να ομογενοποιηθούν, βάζοντας περισσότερο διάλυμα εάν χρειάζεται μέχρι να φτάσει σε υγρή σύσταση.
3. Τα κόπρανα θα πρέπει να φιλτραριστούν για την αφαίρεση όσο περισσότερης στέρεου υλικού γίνεται. Αυτό επιτυγχάνεται με διάφορες μεθόδους (γάρες, φίλτρα καφέ, φίλτρα για ουρόλιθους)
4. Το τελικό υλικό θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα.
5. Ο ιδανικός όγκος δεν είναι ακόμα καθορισμένος. Θα πρέπει να χορηγούνται μικρότεροι όγκοι σε έγχυση από το ανώτερο πεπτικό (25-50 ml) και μεγαλύτεροι σε χορήγηση από το κατώτερο πεπτικό (250 – 500 ml)

VI Οδοί χορήγησης των κοπράνων

Υπάρχουν πολλά ερωτήματα για την βέλτιστη οδό χορήγησης και μπορεί αυτή να αλλάζει ανάλογα με τον δεδομένο ασθενή. Οι μέθοδοι περιλαμβάνουν κλύσματα, χορήγηση μέσω κολονοσκοπίου, μέσω ρινοδωδεκαδακτυλικού καθετήρα και μέσω ρινογαστρικού σωλήνα, με διαφορετικούς όγκους υλικού για την κάθε οδό.

VII Εκτίμηση της επιτυχίας

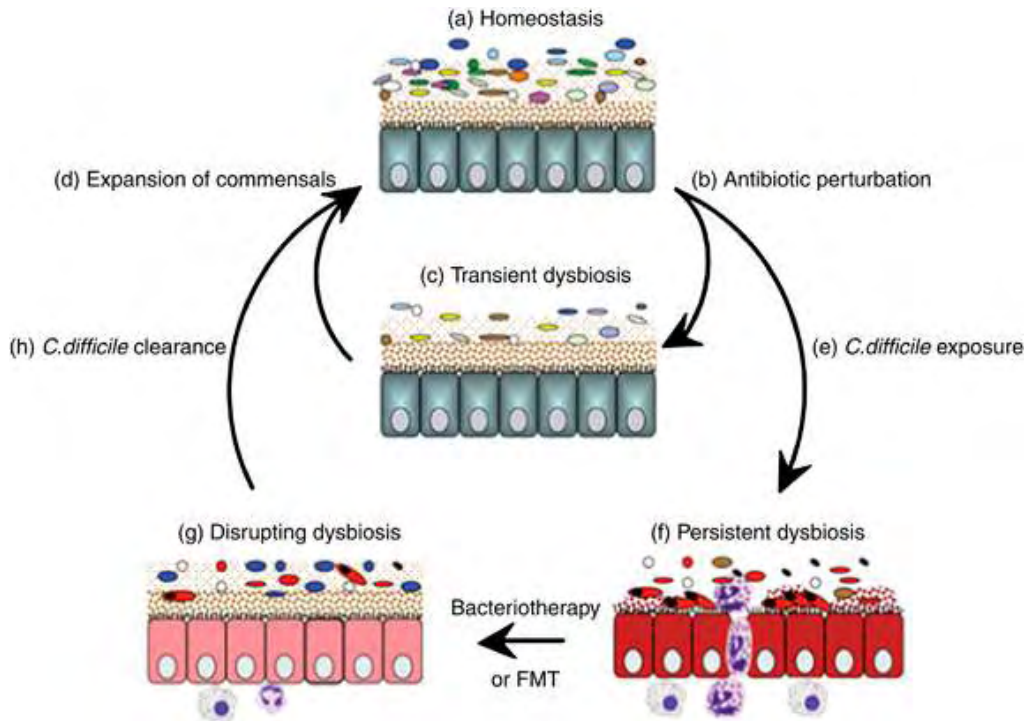
1 Η αποδρομή των συμπτωμάτων είναι ο βασικός στόχος, η απουσία της υποτροπής εντός 8 εβδομάδων είναι ο δευτερεύων στόχος.

2 Οι κατευθυντήριες οδηγίες των οργανισμών ΔΕΝ συνιστούν έλεγχο για *C.Diff.* σε ασθενείς που δεν έχουν συμπτώματα, γιατί μπορεί να είναι φορείς του μικροβίου και να μην εμφανίζουν την νόσο.

FMT σε λοίμωξη από *Clostridium Difficile*.

Η λοίμωξη από *Clostridium Difficile* (CD) είναι η λοίμωξη στην οποία έχει κατεξοχήν μελετηθεί ο τρόπος δράσης και η αποτελεσματικότητα της μεταμόσχευσης κοπράνων. Η λοίμωξη από CD προκύπτει από τις εντεροτοξίνες που παράγονται από τα νοσογόνα στελέχη, που καταστρέφουν τον εντερικό βλεννογόνο και προκαλούν φλεγμονώδη αντίδραση και εκκριτική διάρροια. Αν και το CD αποτελεί φυσιολογικό έποικο του άπω εντέρου, δεν προκαλεί την νόσο καθώς βρίσκεται σε ανταγωνιστική σχέση με την υπόλοιπη χλωρίδα. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η λοίμωξη από *Clostridium Difficile* (*Clostridium Difficile* Infection – CDI) παρουσιάζεται μετά από την χρήση αντιβιοτικών, που οδηγούν σε απομείωση του αριθμού των ειδών που αποικίζουν το παχύ έντερο. Η εμφάνιση και η υποτροπή της λοίμωξης είναι αποτέλεσμα αυτής της μειωμένης ποικιλότητας της χλωρίδας, που αδυνατεί πλέον να ανταγωνιστεί επαρκώς το CD. Τα κοινώς χρησιμοποιούμενα σχήματα αντιβιοτικών, οδηγούν το CD στην δημιουργία σπόρων ανθεκτικών στην αντιβίωση, ενώ οι υπόλοιποι οργανισμοί του παχέος εντέρου καταστρέφονται, και έτσι με το πέρασμα της θεραπείας, η λοίμωξη επανεμφανίζεται. Χαρακτηριστικά για τα παραπάνω, με τις νεότερες μεθόδους όπως την ανάλυση των γονιδίων που εκφράζονται σε έναν πληθυσμό και τον προϊόντων των γονιδίων αυτών (genomics και metabolomics αντίστοιχα), αποφασηθήκαμε ότι ο πεπτικός σωλήνας των πασχόντων έχει μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε μέλη της οικογένειας *Enterobacteriaceae* των *g-Proteobacteria* και μειωμένη σε μέλη των φύλων *Bacteroidetes* και *Firmicutes*. Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για την δράση των μικροβίων ανταγωνιστών του CD είναι αρκετοί και πιθανότατα αλληλεπικαλυπτόμενοι. Αυτοί περιλαμβάνουν μηχανισμούς όπως την δράση των μη τοξικογενών υποτύπων του CD που το ανταγωνίζονται άμεσα για θρεπτικά συστατικά, στην άμεση δράση διαφόρων βακτηριοκινών, όπως του υπότυπου του *Lactobacillus delbrueckii*, *Bulgaricus* B-30892, που δρα αναστέλλοντας την επικόλληση και την τοξικότητα του CD, χωρίς όμως να έχουν επίδραση στις εκβλαστήσεις των CD, ή του *Bacillus Thuringensis*, που παράγει την βακτηριοκίνη thuricin CD, αποκαλούμενη έτσι λόγω του πολύ στενού φάσματος αντιμικροβιακής δράσης της έναντι στο CD, χωρίς να καταστρέφει τους υπόλοιπους βακτηριακούς πληθυσμούς, και την επιρροή του οργανισμού ξενιστή πάνω στην χλωρίδα, οδηγώντας τον μεταβολισμό των πρωτογενών χολικών οξέων σε δευτερογενής μορφές όπως το ταυροχολικό, που είναι ευβιοτικός παράγοντας για το CD. Η νόσος αποτελεί μία από τις σοβαρότερες προκλήσεις σε επίπεδο υγειονομικής περιθαλψής, λόγω της χρονιότητας στην οποία μεταπίπτει πολύ συχνά με τα τυπικά σχήματα αντιβιοτικών, όσο και της αυξανόμενης συχνότητας σε νοσοκομειακά περιβάλλοντα. Η FMT επιτυγχάνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα επανεισάγοντας την φυσιολογική αναλογία χλωρίδας στον εντερικό σωλήνα, σε αντίθεση με τις συνεχιζόμενες αντιβιώσεις που επιτείνουν την παθολογική κατάσταση που οδήγησε στην εμφάνιση του προβλήματος. Έχει αποδειχθεί σε μοντέλα ζώων [11] ότι το μικροβίωμα των πασχόντων 1) έχει απλουστευθεί και έχει μειωμένη βιοποικιλότητα 2) περιέχει ευκαιριακά παθογόνα (*Klebsiella pneumonia*, *E-Coli*, *Proteus Mirabilis*, *Parabacteroides distasonis*, *Enterococcus faecalis*), που έχουν όλα ταυτοποιηθεί στο μικροβίωμα των ανθρώπων με εμμένουσα CD λοίμωξη 3) επαγωγή γονιδίων που προάγουν την φλεγμονή, ειδικά αυτών που είναι γνωστά ότι επάγουν την διήθηση από ουδετερόφιλα. 4) Αλλοίωση της παραγωγής μεταβολιτών, παρόμοια με αυτή που συμβαίνει στην ανθρώπινη ανοσιακή απόκριση σε CDI. Συγκεκριμένα αφορά την αλλοίωση των λιπαρών οξέων βραχείας αλυσού, και δη την μείωση στην παραγωγή του βουτυρικού και αύξηση του σουκινικού οξέος, πιθανότατα ως αποτέλεσμα της μεταβολής της χλωρίδας. Το οξείκό έχει θετική επίδραση στην ανάπτυξη των κυττάρων των εντερικών κρυπτών, στην κινητικότητα, αιμάτωση, εναπόθεση λίπους και στην κυτταρική ανοσία. Το βουτυρικό αφορά την υγεία των εντεροκυττάρων του παχέος, την

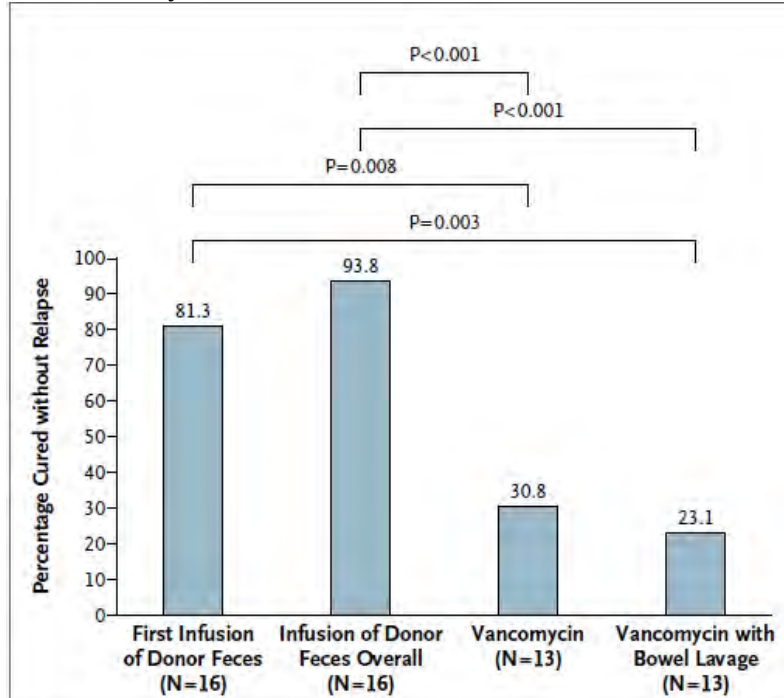
φλεγμονή, την εντερική διαπερατότητα, την κυτταρική ανάπτυξη και την διαφοροποίηση [12] Οι Lawley et al επέδειξαν ότι η βανκομυκίνη είναι υπεύθυνη για την μείωση της αποβολής CD με τα κόπρανα, αλλά με το πέρας της θεραπείας, επανεμφανίζεται η νόσος. Με την χρήση FMT από υγιή σε πάσχοντα ποντίκια μέσω στοματογαστρικών πλύσεων, σταμάτησε η παραγωγή CD για μήνες. Αυτή η σειρά πειραμάτων ανέλυσε τα μείζονα ζητήματα σχετικά με την λοίμωξη από CD και τους μηχανισμούς δράσης της FMT σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις.



Εικόνα 5.
Απεικόνιση
του κύκλου
λοίμωξης
από CD και
του
μηχανισμού
δράσης της
FMT

Η πλήρης διερεύνηση τόσο για τον δότη όσο και για το λήπτη αναλύονται διεξοδικά στο προηγούμενο κεφάλαιο. Ανακεφαλαιωτικά θα αναφέρουμε ότι αποκλείονται τόσο οι γνωστοί φορείς μολυσματικών νόσων π.χ. ιογενείς ηπατίτιδες, *Helicobacter pylori*, παθογόνα κατώτερου πεπτικού όπως *Cryptospora*, όσο και δότες που έχουν αντένδειξη στο να δώσουν βιολογικά υλικά τους π.χ. χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών, άνθρωποι με υψηλού ρίσκου σεξουαλική συμπεριφορά κλπ. Αποκλείονται επίσης οι δότες που πάσχουν από νοσήματα τα οποία βρίσκονται υπό διερεύνηση για την συσχέτιση μεταξύ της παθογένειας τους και της εντερικής χλωρίδας. Χαρακτηριστικά αναφέρονται νοσήματα όπως οι φλεγμονώδεις εντεροπάθειες, το μεταβολικό σύνδρομο, οι αλλεργίες, το σύνδρομο χρόνιου πόνου και άλλα που θα αναλυθούν παρακάτω. Αρκετές μελέτες, οι περισσότερες με μικρό αριθμό ασθενών, έχουν συγκρίνει την FMT με την θεραπεία με αντιβιοτικά. Η μεθοδολογία που χρησιμοποιείται στις μελέτες είναι αρκετά διαφορετική σε τεχνικά ζητήματα όπως στον τρόπο χορήγησης, τους δότες και την ποσότητα υλικού που θα χρησιμοποιηθεί. Το ζήτημα της πρότασης του δότη από το περιβάλλον του πάσχοντα ή της επιλογής κάποιου από τυποποιημένη τράπεζα κοπράνων έχει συγκριθεί από δύο [13, 14] μελέτες, με διαφορετικά αποτελέσματα, όμως μία μεγάλη μέτα-ανάλυση δεν έδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο [15]. Η FMT έχει αποδειχθεί ότι έχει πολύ υψηλά ποσοστά θεραπείας, σε ασθενείς με σοβαρή CDI, ή σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, αν και κυρίως η κλινική μας εμπειρία αφορά την δεύτερη περίπτωση. Στην πλειοψηφία τους, οι μελέτες που ασχολούνται με την μέθοδο αφορούν είτε μεμονωμένες περιπτώσεις, είτε μονοκεντρικές μελέτες, με αποτελεσματικότητα περί το 90% κ ελάχιστες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σημαντικά αποτελέσματα για την

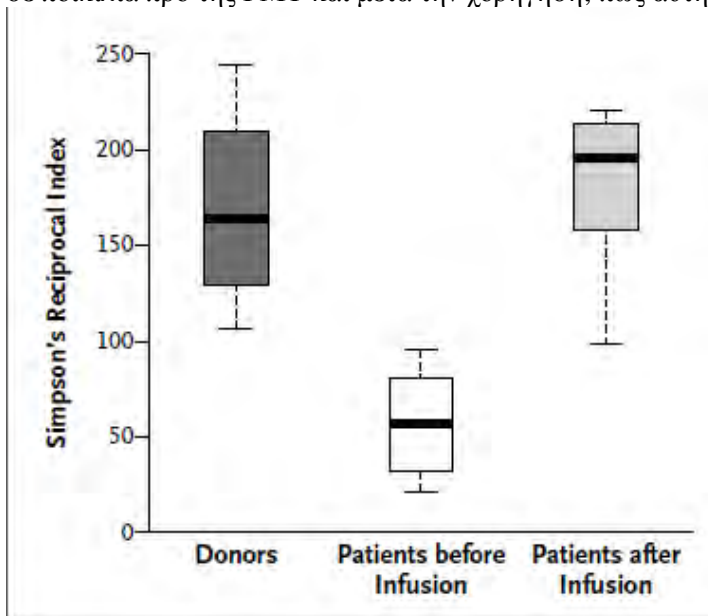
αποτελεσματικότητα της μεθόδου είχαμε το 2013 από μία τυχαιοποιημένη μελέτη από το Amsterdam [16] όπου έγινε σύγκριση της FMT μέσω ρινοδωδεκαδακτυλικού καθετήρα μετά από σχήμα βανκομυκίνης για 4 ημέρες, ενός τυποποιημένου σχήματος βανκομυκίνης 125mg χ4 p.o. για 14 ημέρες και ενός τυπικού σχήματος βανκομυκίνης με εντερική πλύση. Η χρήση της FMT υπερείχε τόσο πολύ σε σχέση με τα σχήματα αντιβιοτικών, ώστε η μελέτη να σταματήσει στην interim ανάλυση καθώς 13 από τους 16 ασθενείς που υπεβλήθηκαν σε FMT είχαν επίλυση της CDI κολίτιδας.



Σχήμα 6. Ποσοστά θεραπείας χωρίς περεταίρω υποτροπή για υποτροπιάζουσα λοίμωξη από *Clostridium Difficile*.

Αναγράφονται τα ποσοστά των ασθενών που θεραπεύτηκαν με την χρήση κοπράνων δωτών (πρώτη έγχυση και συνολικά αποτελέσματα), με το τυπικό σχήμα βανκομυκίνης και με το τυπικό σχήμα βανκομυκίνης συν την πλύση με ρινονηστιδικό[16]

Η μελέτη χρησιμοποίησε επίσης τα HIT chips (Human Intestinal Tract chip) για να μελετήσει την ποικιλότητα του μικροβιώματος των ασθενών πριν και μετά την FMT, αναδεικνύοντας την ένδεια σε ποικιλία προ της FMT και μετά την χορήγηση, πως αυτή έγινε ταυτόσημη με αυτή του δότη.



Σχήμα 7. Ποικιλότητα μικροβιώματος σε ασθενείς προ και μετά την FMT, συγκρινόμενη με την ποικιλότητα σε υγιείς δότες.

Η ποικιλότητα του μικροβιώματος εκφράζεται με τον αμοιβαίο δείκτη Simpson στα δείγματα κοπράνων από 9 ασθενείς πριν και 14 ημέρες μετά την πρώτη έγχυση κοπράνων δωτών. Ο δείκτης κυμαίνεται από το 1 έως το 250, με υψηλότερες αξίες να δείχνουν μεγαλύτερη ποικιλότητα. Τα γραφήματα δείχνουν τα διατεταρτημοριακά διαστήματα, (κουτιά) τους μέσους όρους (έντονη οριζόντια γραμμή εντός του κουτιού) και τις μέγιστες και ελάχιστες τιμές (γραμμές άνω και κάτω των κουτιών) [16]

Σήμερα η FMT θεωρείται ασφαλής μέθοδος, εγκεκριμένη τόσο από τον αμερικανικό FDA όσο και από τις αντίστοιχες Ευρωπαϊκές αρχές για την θεραπεία της επανεμφανιζόμενης CDI. Η μέθοδος έχει τα πλεονεκτήματα της ευκολίας στην χορήγηση, και του σχετικού οικονομικού οφέλους σε σχέση με το κόστος των παρατεταμένων νοσηλείων και θεραπειών με αντιβιοτικά. Εκκρεμεί ακόμα η εις βάθος τεκμηρίωση της βέλτιστης μεθόδου χορήγησης και διαλογής του δότη, με την ιδεατή μέθοδο την per os χορήγηση μίας κάψουλας με τυποποιημένο περιεχόμενο, χωρίς την συνοδό ενδοσκοπική παρέμβαση. Στα πλαίσια αυτού του στόχου γίνονται προσπάθειες για την δημιουργία τυποποιημένων, εμπορικά διαθέσιμων σκευασμάτων, όπως το RBX2660 που χρησιμοποιήθηκε στην PUNCH CD μελέτη [17] για χορήγηση με υποκλυσμούς. Μία ομάδα ερευνητών δημιούργησε ένα υποκατάστατο κοπράνων καλλιεργώντας δείγμα κοπράνων από μία υγιή 41 ετών δότρια, μη καπνίστρια, με μέσο δείκτη μάζας σώματος, που γεννήθηκε με φυσιολογικό τοκετό, θήλασε ως νεογνό και δεν έλαβε αντιβιοτικά τα τελευταία δέκα έτη. Τα μικρόβια που απομονώθηκαν ελέγχθηκαν για 16S ριβοσωμικό RNA και έγινε ταυτοποίηση της ανθεκτικότητας τους σε αντιβιοτικά. Τελικά επιλέχθηκαν 33 μη παθολογικά είδη, ευαίσθητα σε κοινά αντιβιοτικά, με πλήρη ταυτοποίηση του 16S rRNA τους. Καθένα από τα είδη καλλιεργήθηκε ξεχωριστά σε αναερόβιες συνθήκες και έπειτα σχηματοποιήθηκε στην προκαθορισμένη αναλογία βάση σε αυτή της δότριας, σε φυσιολογικό ορό εντός συσκευασιών 100ml, με περίπου 35×10^9 CFU/ml, για αποθήκευση στους 4°C, και χρήση εντός 24ώρου. Τα σκευάσματα χορηγήθηκαν απευθείας στο παχύ έντερο 2 ασθενών πασχόντων από υποτροπιάζουσα CDI, με λύση των συμπτωμάτων εντός 48 ωρών. Οι ασθενείς έμειναν ασυμπτωματικοί και μετά το πέρας της 6μηνης παρακολούθησης, αν και αμφότεροι χρειάστηκαν να λάβουν αντιβιοτικές θεραπείες για διαφορετικές αιτίες, κανένας δεν παρουσίασε υποτροπή της CDI. Η πιλοτική αυτή μελέτη, απέδειξε ότι η θεραπεία με προκαθορισμένα μικροβιακά οικοσυστήματα (Microbial ecosystem therapeutics [MET]) αποτελεί μία πιθανή εναλλακτική στην FMT.

Closest species match, inferred by alignment of 16S rRNA sequence to GreenGenes database ^a	% identity to closest match	Relative abundance (by biomass) in RePOOPulate formulation
<i>Acidaminococcus intestinalis</i>	100	+++
<i>Bacteroides ovatus</i>	99.52	+
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> (two different strains)	99.79	++
	99.79	++
<i>Bifidobacterium longum</i> (two different strains)	99.86	+++
	99.16	+++
<i>Blautia producta</i>	96.43	+
<i>Clostridium cocleatum</i>	91.92	+
<i>Collinsella aerofaciens</i>	98.73	+
<i>Dorea longicatena</i> (two different strains)	99.62	+
	99.60	+
<i>Escherichia coli</i>	99.80	+
<i>Eubacterium desmolans</i>	94.90	+
<i>Eubacterium eligens</i>	98.15	+++++
<i>Eubacterium limosum</i>	97.05	+
<i>Eubacterium rectale</i> (four different strains)	99.59	+++++
	99.60	+++++
	99.19	+++++
	99.53	+++++
<i>Eubacterium ventriosum</i>	100	++
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	99.17	+++++
<i>Lachnospira pectinoshiza</i>	95.22	+
<i>Lactobacillus casei/paracasei</i>	99.47	+
<i>Lactobacillus casei</i>	99.74	+
<i>Parabacteroides distasonis</i>	99.45	++
<i>Raoultella</i> sp.	99.40	+
<i>Roseburia faecalis</i>	99.65	++
<i>Roseburia intestinalis</i>	100	++
<i>Ruminococcus torques</i> (two different strains)	99.15	+++
	99.29	+++
<i>Ruminococcus obeum</i> (two different strains)	94.89	+
	94.69	+
<i>Streptococcus mitis</i> ^b	99.79	+

Πίνακας 8. Λίστα καλλιεργημένων μικροοργανισμών από τον υγιή δότη με ευνοϊκά προφίλ ανθεκτικότητας (ευαίσθητα στην βανκομυκίνη και/ή στην ιμιπενέμη, καθώς και σε τουλάχιστον τρία εκ των: πιπερακυλλίνη, αμοξυκυλλίνη/κλαβουλανικό, κεφταζιδίμη, κεφτριαξόνη, μοξιφλοξασίνη και μετρονιδαζόλη) που συμπεριλήφθησαν στο υποκατάστατο κοπράνων, καθώς και η σχετική τους περιεκτικότητα στο υποκατάστατο

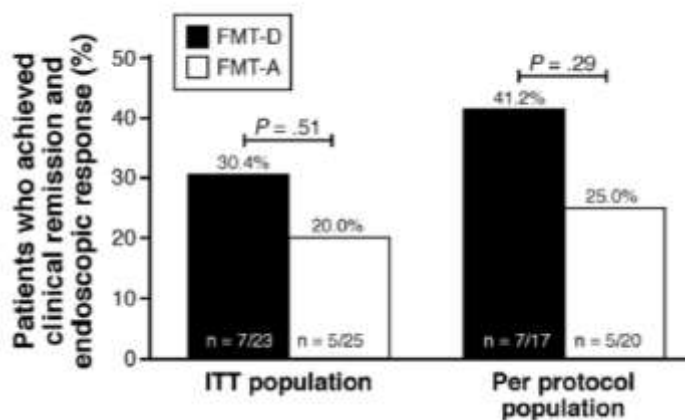
^a Ταυτοποίηση του πλησιέστερου είδους έγινε με επαγωγή από την διασταύρωση της 16S rRNA αλληλουχίας με τη βάση δεδομένων GreenGene. Να σημειωθεί ότι σε μερικές περιπτώσεις η ταυτοποίηση του 16S rRNA, δεν μπορούσε να εντοπίσει την ταυτότητα πέρα από το είδος, και η κοντινότερη κατά προσέγγιση ταυτοποίηση δεν επάγει οριστικοποίηση της ταυτότητας. ^b Ταυτοποίηση με τον *S. Mitis* αλλά δεν είναι β-αιμολυτικός.

Η θεραπεία με FMT αποτελεί ένα νέο είδος θεραπευτικού σκευάσματος, αρκετά πιο περίπλοκο από τα τυπικά φάρμακα, δημιουργώντας έτσι μία σειρά νομοτεχνικών ζητημάτων, τα οποία θα αναλυθούν διεξοδικά σε παρακάτω κεφάλαιο

Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου Ελκώδης Κολίτιδα

Η Ελκώδης Κολίτιδα (UC) είναι μία χρόνια νόσος του παχέος εντέρου, που χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδεις εξάρσεις και υφέσεις του βλεννογόνου. Η UC είναι ένας υπότυπος φλεγμονώδους εντεροπάθειας που προκαλεί σημαντική νοσηρότητα στους πάσχοντες, καταλήγοντας μέχρι και σε ολική κολεκτομή για να επιτευχθεί ο έλεγχος της νόσου. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει μία σημαντική αύξηση της επίπτωσης της νόσου σε παγκόσμια κλίμακα, φτάνοντας περί τους 3 εκατομμύρια πάσχοντες [19, 20]. Και ενώ οι ακριβείς μηχανισμοί της νόσου δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένοι, έχουν προταθεί αρκετοί παράγοντες κινδύνου, όπως περιβαλλοντικοί, ανοσολογικοί, γενετικοί, καθώς και παράγοντες σχετιζόμενοι με την μικροβιακή χλωρίδα, κυρίως με τον μηχανισμό της δυσβίωσης ως καταλυτικό παράγοντα για την εμφάνιση της νόσου [21-22]. Θεραπείες που μεταχειρίζονται το μικροβιακό φορτίο του παχέος εντέρου ξεκίνησαν με την χορήγηση προβιοτικών σκευασμάτων, με διφορούμενα αποτελέσματα [23-24]. Η λογική προέκταση της παραπάνω υπόθεσης είναι η FMT, όπου η χλωρίδα του ξενιστή αντικαθίσταται από αυτή του δότη και αναιρεί τους εκλυτικούς για την UC μηχανισμούς. Με την ασφάλεια και την αποδοτικότητα της νόσου στην διαχείριση της λοίμωξης από *Clostridium Difficile* αποδεδειγμένες [25] η FMT μελετάται διεξοδικά για την αποτελεσματικότητά της σε νόσους που η αιτιοπαθογένεια τους μπορεί να αναχθεί στην δυσβίωση.

Η πρώτη χρήση της FMT σε ασθενή με UC έγινε από τον Bennet το 1989 [26], όπου η έγχυση έγινε σε ασθενή με σοβαρή UC. Με την FMT επετεύχθη η κλινική ύφεση της νόσου για διάστημα 6 μηνών. Μετέπειτα, αρκετές άλλες περιπτώσεις ασθενών δημοσιεύτηκαν, η συντριπτική πλειοψηφία εκ των οποίων αφορούσε αναφορές περιστατικών (case reports) ή μικρές μελέτες κοόρτης δίχως ομάδες ελέγχου. Σχετικά πρόσφατα παρουσιάστηκαν κάποιες νεότερες μελέτες κοόρτης και οι πρώτες 2 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες. [27, 28], αλλά τα αποτελέσματα τους ήταν διφορούμενα, μην επιτρέποντας την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για την αποτελεσματικότητα της μεθόδου

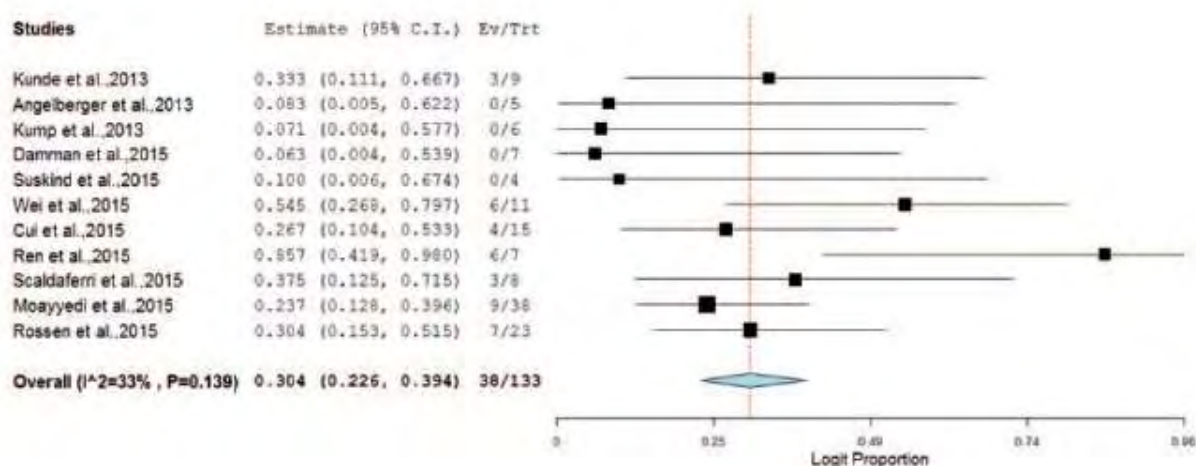


Σχήμα 9. Πίνακας αποτελεσματικότητας στην επίτευξη της κλινικής ύφεσης και της ενδοσκοπικής ανταπόκρισης στην μελέτη των Rossen et al [32]

Outcome	Placebo (n = 37)	FMT (n = 38)	P value
Clinical remission, ^a n (%)	2 (5)	9 (24)	.03
Clinical response, ^b n (%)	9 (24)	15 (39)	.16
Full Mayo score	6.34	6.09	.42
IBDQ score	149.38	152.13	.44
EQ-5D score	70.07	68.52	.99
CRP, mg/L (n = 17 placebo, n = 15 FMT)	3.3 ± 3.4	4.9 ± 5.9	.38
ESR, mm/h (n = 17 placebo, n = 15 FMT)	13.1 ± 11.2	15.9 ± 17.0	.59
Proportion with high ESR, n (%)	4 (24)	3 (20)	1.0
Proportion with high CRP, n (%)	5 (29)	2 (13)	.40
Patients with serious adverse events n (%)	2 ^c (5)	3 ^d (8)	1.0

Πίνακας 10. Πίνακας σύγκρισης των αποτελεσμάτων μεταξύ FMT και Placebo στην μελέτη των Moayedi et al [31]

Η πρώτη μετα-ανάλυση στην χρήση FMT για την θεραπεία των φλεγμονωδών εντεροπαθειών έγινε το 2014 από τους Colman και Rubin από το πανεπιστήμιο του Σικάγο [29]. Στην υποομάδα της UC, η μελέτη περιείχε δεδομένα από μια προς δημοσίευση RCT και μόνο 4 μελέτες χωρίς ομάδα ελέγχου. Στην ανάλυση, η εκτίμηση του ποσοστού επίτευξης ύφεσης της UC βρίσκεται στο 24.1%. Ακολούθησαν άλλες δύο μετα-αναλύσεις το 2016. Μια [30] περιέλαβε 8 μελέτες χωρίς ομάδες ελέγχου, τις 2 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και μία ανοιχτή δοκιμή σε σύγκριση με την τυπική θεραπεία, με το συνολικό ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν κλινική ύφεση της νόσου να φτάνει το 30.4%.



Πίνακας 11. Ανάλυση Forrest της αποτελεσματικότητας στην επίτευξη κλινικής ύφεσης σε UC της μετά-ανάλυσης [30]

Αυτή η μετά ανάλυση επίσης περιέχει και ανάλυση υποομάδων, δείχνοντας καλύτερη αποτελεσματικότητα για χορήγηση της FMT από το κατώτερο πεπτικό έναντι από το ανώτερο (29.8% έναντι 27.5%) Η δεύτερη υποομάδα που αναλύθηκε ήταν για την χρήση μίας FMT έναντι πολλαπλών, η οποία δεν έδειξε διαφορά στην ενδοσκοπική ή κλινική ύφεση, ούτε στην intention-to-treat, ούτε στην βάση συγκεκριμένου πρωτοκόλλου ανάλυση.

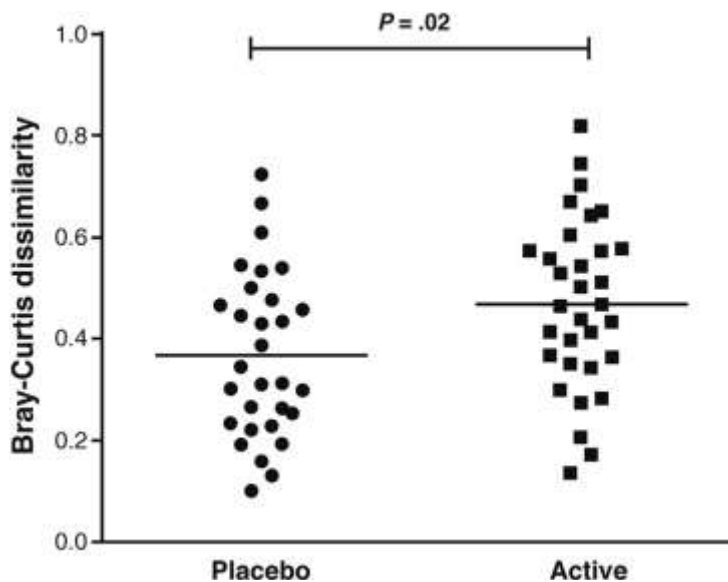
Η τρίτη μελέτη από την Κίνα, [37] περιλαμβάνει τις 2 RCT, 8 μελέτες κοόρτης καθώς και 8 μελέτες περιπτώσεων. Συνολικά στο 41.58% των ασθενών επετεύχθη κλινική ύφεση και στο 65.28% επετεύχθη κλινική απόκριση.

Subgroups	Number of Studies (n)	Cases (n)	CR (%)	95% Confidence Interval	Tests of Homogeneity	
					I ²	P Value
FMT delivery modality						
Upper gastrointestinal delivery	3	42	27.5%	16.1–42.9%	0%	0.676
Lower gastrointestinal delivery	6	79	29.8%	20.2–41.6%	27%	0.231
Times of FMT*						
A single infusion	6	48	28.2%	10.4–57.0%	56%	0.047
Multiple infusions (>1)	6	85	28.9%	20.1–39.7%	0%	0.473

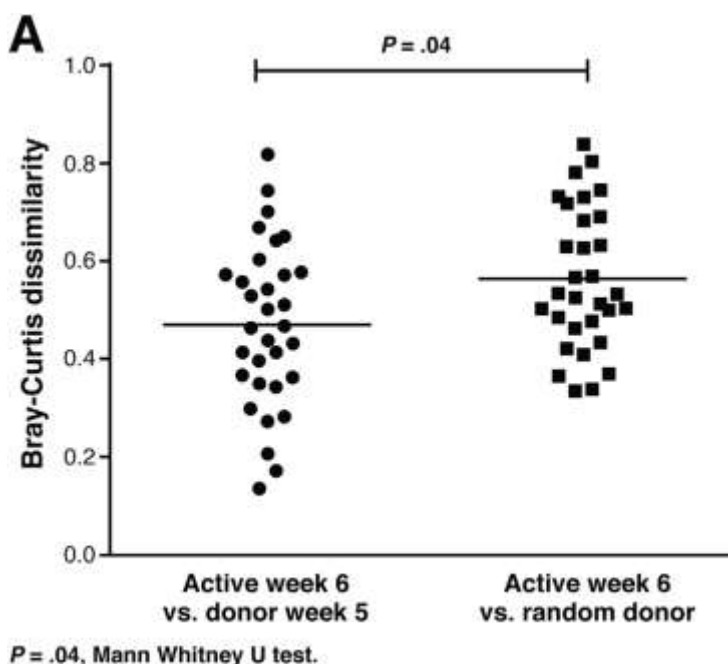
CR = clinical remission.
*Patients with a single infusion and multiple infusions (>1) in 1 studies were divided into 2 subgroups.

Πίνακας 12. Ανάλυση υποομάδων της μέτα-ανάλυσης [30]

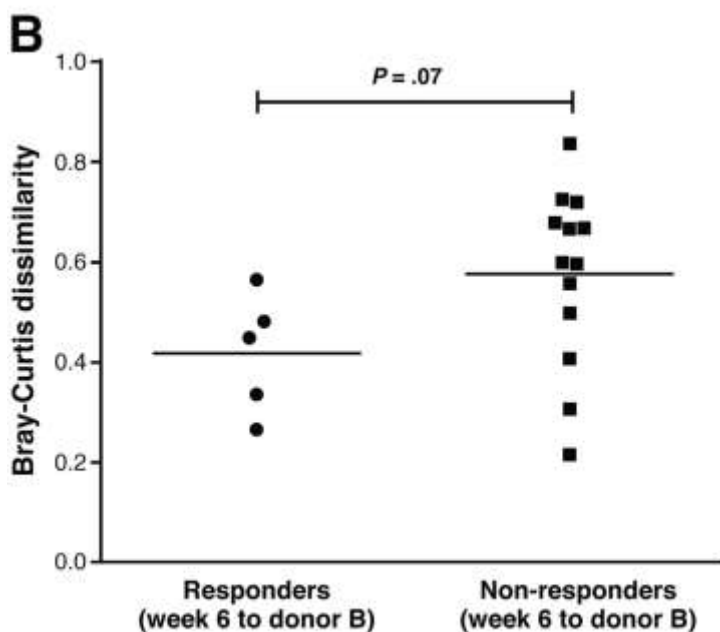
Η μελέτη εδώ δείχνει ελαφρά υπεροχή της χορήγησης της FMT από το κατώτερο πεπτικό, ενώ και εδώ δεν φάνηκε διαφορά στην χορήγηση μίας ή πολλαπλών χρήσεων. Οι περισσότερες μελέτες που έκαναν έλεγχο στον μικροβιακό πληθυσμό των ασθενών με UC, έδειξαν ότι στην ομάδα αυτών που αποκρίθηκαν, απέκτησαν μικροβιακό πληθυσμό παρόμοιο με αυτόν του δότη τους, χωρίς όμως να αποδειχθεί στατιστική σημαντικότητα.



Πίνακας 13. Ανάλυση της μελέτης των Moayed et al [31] που αναλύει την ομοιότητα των ασθενών που έλαβαν FMT έναντι του placebo στην έναρξη της μελέτης.



$P = .04$, Mann Whitney U test.



$P = .07$, Mann Whitney U test.

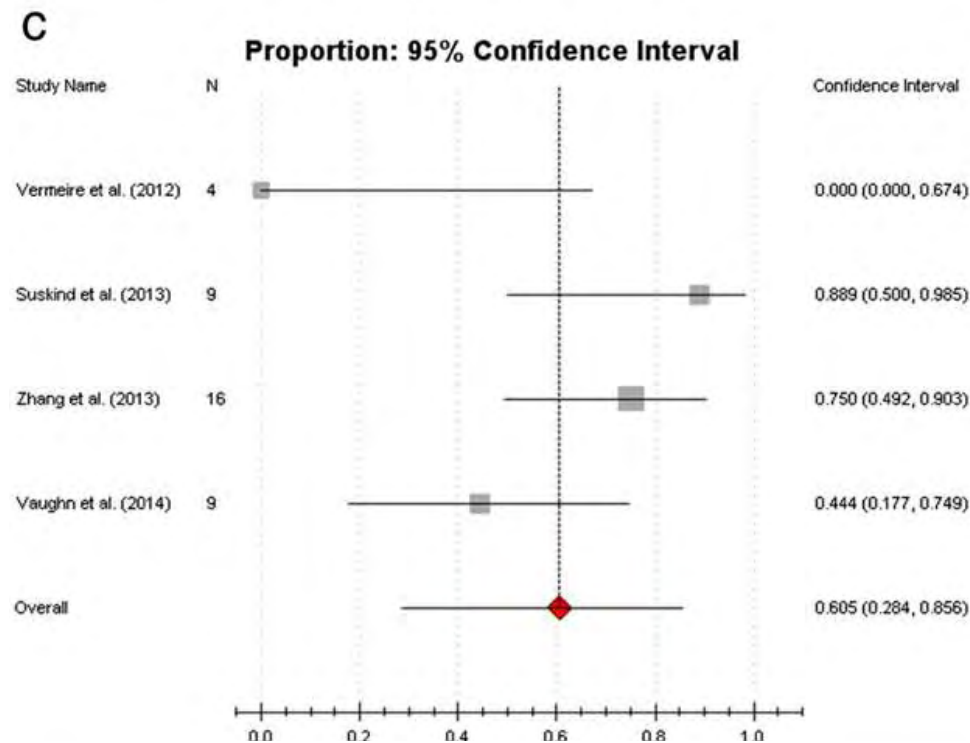
Πίνακας 14 Από την μελέτη των Moayedi et al [31] που αναλύει την ομοιότητα των ασθενών που έλαβαν FMT με τους δότες τους, έναντι ενός δότη έλεγχου, από τον οποίο δεν έλαβαν FMT στην 6η εβδομάδα. Α) Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν FMT συγκρινόμενοι με τον δότη τους και συγκρινόμενοι με έναν άλλο τυχαίο δότη Β) Οι ασθενείς που έλαβαν FMT από τον δότη Β, σύγκριση μεταξύ αυτών που αποκρίθηκαν έναντι αυτών που δεν αποκρίθηκαν.

Το πρώτο συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι η αποτελεσματικότητα της FMT για την θεραπεία της UC είναι πολύ μικρότερη από την αντίστοιχη της λοίμωξης από *Clostridium Difficile*. Από τα σημαντικά συμπεράσματα που είδαμε σ' αυτό το μικρό αριθμό μελετών, ήταν η παρατήρηση στην μελέτη των Moayedi et al, ότι ενώ τα κόπρανα προέρχονταν από 6 δότες, τα κόπρανα από τον δότη Β φάνηκε να είναι αποτελεσματικότερα στο να επάγουν ύφεση στους 7 από τους 18 δότες (39%) ενώ τα κόπρανα από τους δότες Α, C, D, E και F μόνο σε 2 από τους 20 ασθενείς (10%) ($P=0.6$). Η διαπίστωση αυτή μας δείχνει ότι υπάρχουν παράμετροι στο μικροβίωμα των δοτών, που καθιστούν κάποιον καταλληλότερο από τους άλλους για την χορήγηση κοπράνων για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

Γενικά όμως η θεραπεία είναι δυνητικά υποσχόμενη για αυτούς τους ασθενείς, με τα παρόντα δεδομένα να κρίνονται ακόμα ανεπαρκή και με πολλές τεχνικές και βιολογικές παραμέτρους να είναι ακόμα ασαφείς. Ελλείπει περισσότερων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών καθώς και μακροπρόθεσμου επανελέγχου, οι συστάσεις των ελεγκτικών αρχών είναι να χρησιμοποιείται στα πλαίσια έρευνας και με την ενημερωμένη συγκατάθεση του ασθενή.

Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου. Νόσος του Crohn

Για την νόσο του Crohn (CD) ειδικά, δεν έχουμε τυχαιοποιημένες μελέτες. Οι δημοσιευμένες μελέτες κοόρτης που αφορούν ασθενείς με νόσο Crohn είναι μόλις 4 [41-42] με συνολικό αριθμό ασθενών μόλις τους 18.



Πίνακας 15 ανάλυση Forrest από την μέτα ανάλυση των Colman, Rubin et al [29] που αφορά τον υποπληθυσμό των ασθενών με νόσο του Crohn

Η μοναδική μετάνάλυση, έγινε στα πλαίσια ελέγχου της αποτελεσματικότητας και στους δύο υπότυπους IBD από τους Colman, Rubin et al [29], με αρκετά ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αλλά το μέγεθος του δείγματος είναι πολύ μικρό για να μας δώσει αξιόπιστα αποτελέσματα.

FMT και σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου

Το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (Irritable bowel syndrome, IBS) είναι μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από χρόνια κοιλιακά άλγη και δυσφορία συσχετιζόμενο με διαταραχές στις κενώσεις απουσία άλλης συγκεκριμένης παθολογίας [43]. Άλλα συχνά συμπτώματα εκτός από τον πόνο, αποτελούν η κοιλιακή διάταση, ο μετεωρισμός, η έπειξη προς αφόδευση και δυσκολία ως προς την κένωση. Το IBS είναι μία από τις συχνότερες παθήσεις στον δυτικό κόσμο με επιπολασμό περί το 10-15% στον γενικό πληθυσμό [44]. Αυτά τα υψηλά ποσοστά σε συνδυασμό με τη νοσηρότητα που προκαλεί έχουν ως αποτέλεσμα η νόσος να έχει ισχυρές επιπτώσεις τόσο στην ποιότητα ζωής των ασθενών όσο και στα οικονομικά κόστη στην κοινωνία [45].

Το IBS είναι μία ετερογενής λειτουργική διαταραχή του εντέρου, που ανάλογα με την επικρατούσα εντερική συνήθεια, υποκατηγοριοποιείται σε IBS με δυσκοιλιότητα (C-IBS), IBS με διάρροια (IBS-D), μικτό υπότυπο (IBS-A) και το σύνδρομο χωρίς διάρροια ή δυσκοιλιότητα. Αλλαγές στις εντερικές συνήθειες είναι πιθανότητα αποτέλεσμα της λάθος ρύθμισης του αυτόνομου συστήματος στο έντερο, ενώ συμπτώματα όπως η δυσφορία και ο κοιλιακός πόνος πιστεύεται ότι οφείλονται σε αλλαγές στον άξονα εγκεφάλου – εντέρου, που αλλοιώνει την αντίληψη των σπλαχνικών ερεθισμάτων, μειώνοντας τον ουδό του πόνου [46]. Η ακριβής αιτιολογία του συνδρόμου δεν έχει ταυτοποιηθεί πλήρως, και αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένης επιστημονικής έρευνας. Πληθαίνουν όμως τα στοιχεία που δείχνουν ότι το IBS είναι μία μετα-φλεγμονώδης και συσχετιζόμενη με το στρες πάθηση [47]. Τα συμπτώματα φαίνονται να εκλύονται από μία σειρά παραγόντων, τόσο ενδογενείς, όπως η γενετική προδιάθεση, όσο και εξωγενείς όπως η διαίτα. Από τους ενδογενείς, φαίνεται να παίζουν ρόλο τόσο κεντρικές αλλαγές (πχ. ψυχιατρικές παθήσεις, ανώμαλες απαντήσεις στο στρες και γνωσιακές δυσλειτουργίες) καθώς και περιφερικές αλλαγές (π.χ εντερική απραξία, υπερευαισθησία του εντέρου, χαμηλόβαθμη ανοσιακή απόκριση και αλλοίωση της λειτουργίας του εντερικού φραγμού) [48]. Στην προσπάθεια αντιμετώπισης του IBS μπήκε και η ανάλυση και η παρέμβαση στο εντερικό μικροβίωμα των ασθενών, καθώς έχει αποδειχθεί ότι τα μικρόβια του εντέρου μπορούν να παράγουν μεταβολίτες που λειτουργούν ως νευροδιαβιβαστές όπως ντοπαμίνη, νοραδρεναλίνη, ακετυλοχολίνη και γ-αμινοβουτυρικό όξύ. [49, 50, 51, 52, 53, 54] Άμεση επαφή μερικών προβιοτικών με τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου επάγει την δημιουργία υποδοχέων κανναβινοειδών και οπιοειδών στο έντερο και συμβάλει στην τροποποίηση και επαναφορά της κανονικής αντίληψης του σπλαχνικού πόνου. Οι μηχανισμοί αυτοί έδωσαν τροφή στους ερευνητές για μία πλειάδα ερευνών πάνω στο μικροβίωμα ασθενών με IBS, χωρίς όμως σαφή αποτελέσματα [55]. Το επόμενο ερευνητικό στάδιο, η παρέμβαση στο μικροβίωμα, αφορά πολλαπλά επίπεδα, είτε με προβιοτικά, πρεβιοτικά ή με αντιβιοτικά. Πρόσφατα μία έρευνα σε μοντέλα ποντικών απέδειξε ότι η ευαισθησία στην διάταση του εντέρου των ασθενών με IBS μπορεί να μεταφερθεί σε αρουραίους μέσω FMT [56].

Πίνακας 16. Διαταραχές της εντερικής χλωρίδας σε ασθενείς με IBS από Distrutti et al [49]

Ref.	Methods	N° of Pts.	Diagnostic criteria	Results in IBS in comparison with healthy subjects
Dlugosz et al ^[38] Balsari et al ^[39]	qPCR (small bowel)	35	Rome II	No differences ↓ <i>Coliforms</i> ↓ <i>Lactobacilli</i> ↓ <i>Bifidobacteria</i>
Si et al ^[40]	Culture	25	Rome II	↓ <i>Bifidobacteria</i> ↑ <i>Enterobacteriaceae</i>
Malinen et al ^[41]	qPCR	27	Rome II	↑ <i>Veillonellain</i> C-IBS ↓ <i>Lactobacillus</i> in D-IBS
Mättö et al ^[42]	Culture/DGGE	26	Rome II	↑ <i>Aerobes</i> Temporal instability
Swidsinski et al ^[43]	FISH	20	A-IBS C-IBS D-IBS	↑ <i>Mucosal bacteria</i> ↑ <i>Eubacterium rectale</i> ↑ <i>Clostridium coccoides</i>
Maukonen et al ^[44]	PCR-DGGE	16	A-IBS C-IBS D-IBS	Higher instability of the bacterial population ↑ <i>Clostridial</i> groups
Kassinen et al ^[45]	16S ribosomal RNA gene cloning	24	Rome II	Significant differences in several bacterial genera belonging to the genera <i>Coprococcus</i> , <i>Collinsella</i> and <i>Coprobacillus</i>
Lyra et al ^[46]	16S ribosomal RNA gene cloning	20	A-IBS C-IBS D-IBS	↑ <i>Clostridium thermosuccinogenes</i> in D-IBS ↑ <i>Ruminococcus torques</i> in D-IBS ↑ <i>Ruminococcus bromii</i> -like in C-IBS
Krogus-Kurikka et al ^[47]	16S ribosomal RNA gene cloning	10	Rome II	↑ <i>Proteobacteria</i> and <i>Firmicutes</i> in D-IBS ↓ <i>Actinobacteria</i> and <i>Bacteroidetes</i> in D-IBS
Kerckhoffs et al ^[48]	FISH, PCR	41	A-IBS C-IBS D-IBS	↓ <i>Bifidobacteria</i>
Carroll et al ^[49]	16S ribosomal RNA gene cloning	2	Rome III	↑ <i>Bacteroidetes</i> ↑ <i>Proteobacteria</i>
Salonen et al ^[50] Review				
Tana et al ^[51]	Culture	26	Rome II	↑ <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Veillonella</i>
Carroll et al ^[52]	qPCR qPCR	10	Rome III D-IBS	↓ <i>Aerobic bacteria</i> ↑ <i>Lactobacillus</i>
Codling et al ^[53]	16S rRNA-DGGE	47	Rome II	↓ <i>Bacterial richness</i>
Ponnusamy et al ^[54]	rRNA-specific 16S rRNA-DGGE	54	Rome II	Same total bacterial quantity Higher diversity of <i>Bacteroidetes</i> and <i>Lactobacilli</i> Lower diversity of <i>Bifidobacter</i> and <i>Clostridium coccoides</i>
Kerckhoffs et al ^[55]	PCR 16S rRNA-DGGE	37	Rome II	↑ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Rajilic-Stojanovic et al ^[56]	qPCR 16S rRNA qPCR	62	Rome II	↑ <i>Ratio of the Firmicutes to Bacteroidetes</i> ↑ <i>Dorea</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Clostridium spp</i> ↓ <i>Bacteroidetes</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Faecalibacterium spp</i>
Carroll et al ^[57]	16S rRNA	16	Rome III D-IBS	Lower biodiversity of microbes
Carroll et al ^[58]	16S rRNA	23	D-IBS	↓ <i>Bacterial richness</i> ↑ <i>Enterobacteriaceae</i> ↑ <i>Proteobacteria</i> ↓ <i>Faecalibacterium</i>
Parkes et al ^[59]	FISH	47	Rome III	More total bacteria numbers ↑ <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridia coccoides</i> - <i>Eubacterium rectale</i>
Jeffery et al ^[60]	16S rRNA	37	Rome II	A sub-group of IBS showed normal-like microbiota A sub-group of IBS showed large microbiota-wide changes with ↑ <i>Firmicutes</i> and ↓ <i>Bacteroidetes</i>
Chassard et al ^[61]	FISH/16S rDNA Functional approaches	14	Rome II Rome III C-IBS	↑ <i>Enterobacteriaceae</i> ↑ <i>Suphate-reducing bacteria</i> ↓ <i>Lactic acid bacteria</i> population (<i>bifidobacteria</i> and to a lesser extent, <i>lactobacilli</i>)
König et al ^[62] Review				
Sundin et al ^[63]	16S rRNA	19	Rome III	↑ <i>Bacteroidetes</i> in the PI-IBS group (13 patients) ↑ <i>Firmicutes</i> (more specifically <i>Clostridium</i> in IBS)

Η πρώτη μελέτη για την αποτελεσματικότητα της FMT στην θεραπεία του IBS δημοσιεύθηκε το 1989 από τον Borody *et al* [57] και είχε ποσοστά περί το 50% στην βελτίωση των συμπτωμάτων μετά την θεραπεία. Η μελέτη εκείνη όμως περιείχε και ασθενείς με IBD καθώς και CDI και δεν έκανε διάκριση για τα αποτελέσματα μεταξύ αυτών των διαφορετικών νοσημάτων. Μία μελέτη του ίδιου συγγραφέα το 1993 [58] έχει δείξει την αποτελεσματικότητα της μεθόδου σε ασθενείς με χρόνια δυσκοιλιότητα (βελτίωση στην αφόδευση, μείωση του μετεωρισμού). Πιο πρόσφατα είχαμε μία μελέτη των Pinn *et al* [59] οι οποίοι χρησιμοποίησαν FTM για την θεραπεία 13 ασθενών με IBS που δεν είχαν βελτίωση με τις συμβατικές θεραπείες, με το 70% των ασθενών να εμφανίζει ύφεση ή εξάλειψη συμπτωμάτων όπως κοιλιακό άλγος, δυσπεψία και μετεωρισμό. Τα δεδομένα αυτά, ενώ σαν πρώτη εικόνα είναι πολύ ενθαρρυντικά, δεν αρκούν για να καθιερώσουν την FMT σαν μία μέθοδο αντιμετώπισης του IBS, καθώς δεν υπάρχουν καθόλου τυχαιοποιημένες μελέτες και ο αριθμός των ασθενών είναι ανεπαρκής. Παρ' όλα αυτά, λόγω του ευρύτατου επιπολασμού της νόσου στον πληθυσμό, υπάρχουν πολλοί ασθενείς που επιζητώντας ανακούφιση από τα συμπτώματα, αναζητούν τρόπους να κάνουν μόνοι τους μεταμόσχευση κοπράνων με διάφορες μεθόδους, προμηθευόμενοι πληροφορίες μέσω διαδικτύου.

FMT και μεταβολικό σύνδρομο

Εδώ και περίπου 50 χρόνια, στον ανεπτυγμένο και εσχάτως στον αναπτυσσόμενο κόσμο υπάρχει δραματική αύξηση της παχυσαρκίας και των συσχετιζόμενων με αυτή μεταβολικών διαταραχών, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος και η υπερλιπιδαιμία. Συλλογικά, οι παθήσεις αυτές και οι επιπλοκές τους προκαλούν σημαντική επίπτωση στις δομές και στα συστήματα υγείας, καθώς και στην επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η βασική υπόθεση εδώ και πολλά χρόνια είναι ότι αυτές οι παθήσεις σχετίζονται με τον τρόπο ζωής και το γενετικό υλικό των πασχόντων. Την τελευταία πενταετία έγινε ευκολότερη η μελέτη της σχέσης της εντερικής χλωρίδας με τα μεταβολικά νοσήματα. [60, 61] χάρης τις νεότερες τεχνικές ταυτοποίησης των μικροβιακών πληθυσμών που έχουν αναπτυχθεί. Μερικά από αυτά τα μοτίβα πληθυσμών έχουν συσχετιστεί με την παχυσαρκία, καθώς και με άλλους φαινοτύπους [62]. Αυτά τα μοτίβα μεταβάλλονται σε απόκριση στην αλλαγή του σωματικού βάρους, [63] θέτοντας την υπόθεση ότι η ρύθμιση της εντερικής χλωρίδας μπορεί αν μας βοηθήσει να επιτύχουμε την ρύθμιση του μεταβολικού φαινοτύπου.

Ο μηχανισμός αυτής της σχέσης δεν είναι αποσαφηνισμένος πλήρως, ξέρουμε όμως ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη, η πρόδρομη κατάσταση του ΣΔΠ, επάγεται ως αποτέλεσμα χαμηλόβαθμης φλεγμονής [64] με μηχανισμούς όπως τις JNK κινάσες και τους PPARγ πυρηνικούς υποδοχείς. Αυτή η φλεγμονώδης κατάσταση συνδέεται με το μεταβολικό σύνδρομο μέσω της διαταραχής του εντερικού φραγμού και την διαρροή βακτηρίων και βακτηριακών προϊόντων στην συστηματική κυκλοφορία [65, 66]. Ο εντερικός φραγμός αποτελεί από μία πολυεπίπεδη άμυνα για την αποφυγή της εισόδου στον οργανισμό των μη επιθυμητών περιεχομένων του πεπτικού σωλήνα. Τα επίπεδα αυτά είναι: η επιθηλιακή επικάλυψη που διατηρεί την συνοχή της με πρωτεΐνες συνδέσεως, επικάλυψη βλέννας, έναν βακτηριοαπωθητικό γλυκοκάλυκα, ενδοαυλικά ανοσοενεργά συστατικά όπως IgA, κυτοκίνες, πρωτεάσες μαστοκυττάρων και ο λεμφικός ιστός του εντέρου που από την γέννηση εκπαιδεύεται στον διαχωρισμό των παθογόνων από τα συμβιωτικά βακτήρια [67, 68]. Σαφείς αποδείξεις βακτηριακής αλλόθεσης στα πλαίσια του μεταβολικού συνδρόμου ακόμα δεν έχουμε. Υπάρχουν όμως δεδομένα από διάφορες άλλες νόσους που υποστηρίζουν την μεταφορά εντερικής χλωρίδας στην κυκλοφορία και σε όργανα στόχους όπως π.χ. στην αθηρωμάτωση με στόχο τα τοιχώματα

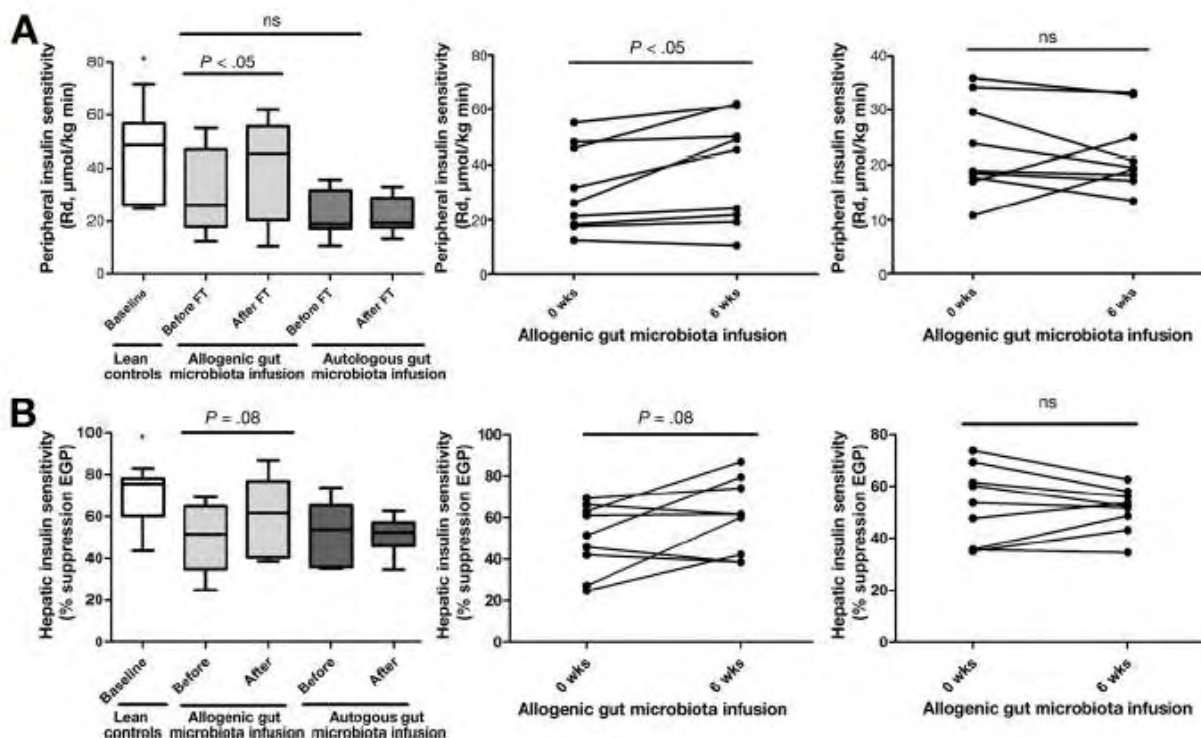
των αγγείων, στην στεατοηπατίτιδα, με στόχο το ήπαρ, και στα IBD με στόχο τον μεσεντερικό λιπώδη ιστό [69, 70, 71, 72]. Έχουν διερευνηθεί οι παθήσεις που απαρτίζουν το μεταβολικό σύνδρομο, η στεατοηπατίτιδα, η αθηρωμάτωση και η υπέρταση.

Στην αθηρωμάτωση, έχει αποσαφηνιστεί ότι το 40% του αθηροσκληρωτικού φορτίου οφείλεται στην εντερική χλωρίδα και στα παράγωγα αυτής. [73]. Έχει βρεθεί συγκεκριμένα ότι γενετικό υλικό από τα μικρόβια *Veillonella* και *Streptococcus* υπάρχει στις αθηρωματικές πλάκες των ατόμων με αθηροσκληρόυνση και ότι ο αριθμός των πλακών αυτών συσχετίζεται με την αφθονία των μικροβίων αυτών στην στοματική κοιλότητα [61]. Ένας μηχανισμός με τον οποίο επιτυγχάνεται αυτό φαίνεται να είναι μέσω της καρνιτίνης και της φωσφατιδυλοχολίνης από το κόκκινο κρέας, τα αυγά και το τυρί. Αυτά μεταβολίζονται από την εντερική χλωρίδα προς τριμεθυλαμίνη και έπειτα αυτή μεταβολίζεται από το ήπαρ προς ΤΜΑΟ, το οποίο αυξάνει το αθηροσκληρωτικό φορτίο και προάγει προθρομβωτικό φαινότυπο [74]. Αντίστροφα, φαίνεται ότι τα εντερικά μικρόβια μπορούν να προστατεύσουν από την αθηρωμάτωση, όπως απεδείχθη όταν η *Akkermansia muciphila* ανέστρεψε αθηρωμάτωση από δίαιτα Δυτικού τύπου και ενδοτοξιναιμία σε ποντίκια χωρίς το γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης Ε [75].

Στην στεατοηπατίτιδα και στην μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος έχουμε αρκετές μελέτες σε ανθρώπους που μας δείχνουν τις διαφορές της εντερικής χλωρίδας σε πάσχοντες από την νόσο και σε υγιείς ανθρώπους [76, 77]. Μοντέλα που να δίνουν εξήγηση για τους μηχανισμούς όμως έχουμε μόνο σε ζώα, είτε με την χρήση αντιβιοτικών για την μείωση των επιπέδων ενδοτοξινών στην πυλαία φλέβα, είτε με την χρήση διαιτητικών μοντέλων υψηλών σε λίπη σε συνδυασμό με *Bifidobacterium pseudocatenulatum* συγκρίνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη [78, 79]. Σε ανθρώπινα μοντέλα, η μόνη έρευνα ήταν μία μη τυχαιοποιημένη σύγκριση με την μέτρηση ενδοηπατικών τριγλυκερίδιων σε MRI σπεκτροσκοπήση μετά την προσθήκη προβιοτικών στην θεραπευτική τους αγωγή [80]. Εν κατακλείδι, ενώ ξέρουμε από πάρα πολλά χρόνια για την αύξηση της εντερικής διαπερατότητας σε ασθενείς με ηπατοπάθεια από κατάχρηση αλκοόλ, η μελέτη του μικροβιώματος προσδιορίζει την παθογένεια της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας σε μικρόβια που παράγουν αιθανόλη σαν μεταβολικό προϊόν, γεφυρώνοντας έτσι την παθογένεια μεταξύ της αλκοολικής και της μη αλκοολικής ζσεάτωσης μέσω του μικροβιώματος.[81]

Στο κομμάτι της υπέρτασης η βιβλιογραφία είναι σχετικά ελλιπής. Έχουμε μία μελέτη που μας δείχνει ότι η μειωμένη ποικιλία μικροοργανισμών και ο χαμηλός λόγος *Firmicutes* προς *Bacteroidetes* σε ανθρώπους και σε 2 μοντέλα ποντικών σχετίζεται με την υπέρταση [82]. Ένας πιθανός μηχανισμός που φαίνεται να επιτυγχάνεται αυτό είναι μέσω των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFA), καθώς έχει βρεθεί ότι ο υποδοχέας Olfr78 των SCFA εκφράζεται στα νεφρά κι επάγει την παραγωγή ρενίνης σε απάντηση στην ύπαρξη προπιονικού οξέος [83].

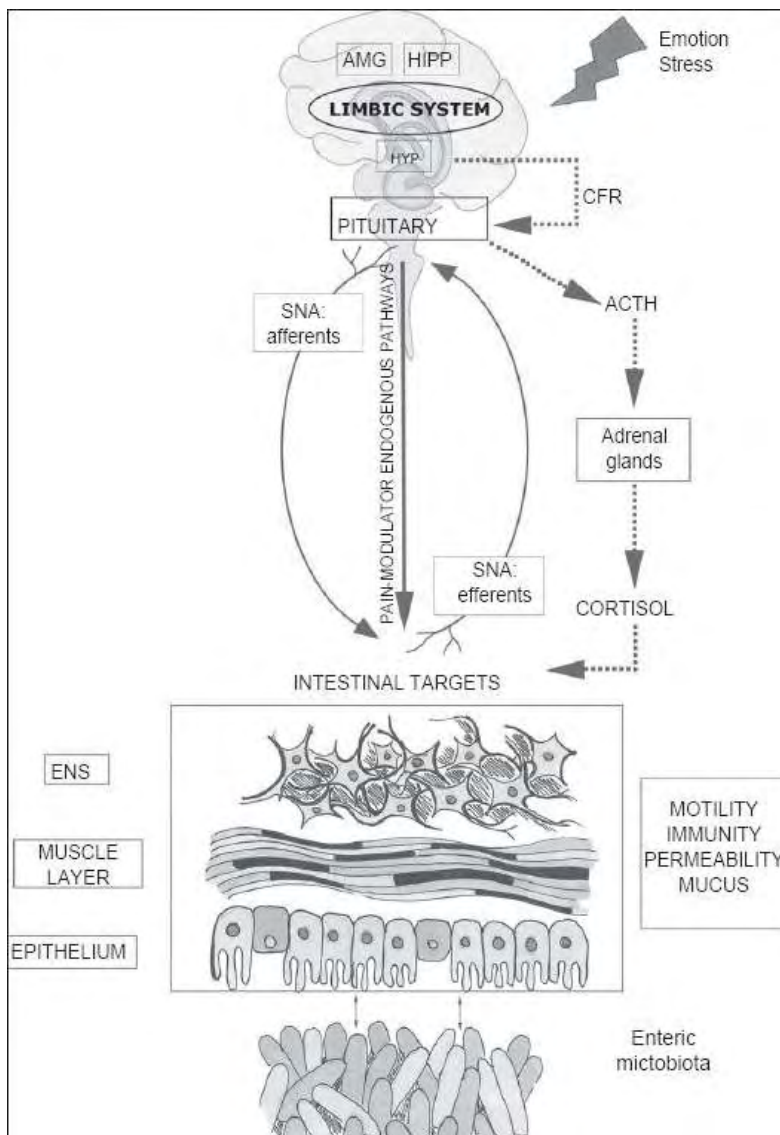
Στο κομμάτι της θεραπείας του μεταβολικού συνδρόμου με FMT, υπάρχει μόνο μία RCT από το 2012 που δείχνει ότι η έγχυση κοπράνων από δότες φυσιολογικού βάρους προσωρινά αυξάνει την περιφερική ευαισθησία στην ινσουλίνη (με μία παρόμοια, αλλά όχι στατιστικά σημαντική τάση προς την βελτίωση της ηπατικής αντίστασης στην ινσουλίνη). Όπως και στα μοντέλα σε ζώα που προηγήθηκαν, φάνηκε ότι οι αλλαγές αυτές έχουν θετική συσχέτιση με την αύξηση του αριθμού των μικροβίων που παράγουν βουτυρικό οξύ στον εντερικό σωλήνα [84]. Αν και είναι ενθαρρυντικά τα πρώτα αποτελέσματα για την κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν την σχέση μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και της εντερικής χλωρίδας, λείπουν και από εδώ οι μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, με παραμετροποίηση των τύπων των μικροβίων, την πιθανότητα μόνιμης εγκατάστασης τους στον πεπτικό σωλήνα του λήπτη και την απόκριση αυτών στις διατροφικές συνήθειες του.



Πίνακας 17. Τα στοιχεία των Vrieze et al [84] με τα στοιχεία για την Α περιφερική ευαισθησία στην ινσουλίνη Β ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη

FMT και νευροψυχιατρικές παθήσεις

Η αμφίδρομη συσχέτιση μεταξύ του πεπτικού σωλήνα και του εγκεφάλου έχει τεκμηριωθεί εδώ και πολλά χρόνια. Χαρακτηριστικό παράδειγμα για την αλληλεπίδραση των δύο συστημάτων αυτών είναι η αντιμετώπιση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε κίρρωτικούς ασθενείς με την χρήση από του στόματος αντιβιοτικών. Η σχέση όμως της εντερικής χλωρίδας με το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι πολύ πιο σημαντική από αυτή την απλή αλληλεπίδραση. Η αυτή σχέση περιλαμβάνει τόσο τον εγκέφαλο όσο και την σπονδυλική στήλη, το εντερικό νευρικό σύστημα και τον άξονα υποθαλάμου υπόφυσης επινεφριδίων, και αφορά ερεθίσματα που ξεκινάνε στον εντερικό αυλό, όσο και σήματα από το ΚΝΣ στο εντερικό τοίχωμα. Εσχάτως έχουμε μελέτες που αποδεικνύουν τον ρόλο της εντερικής χλωρίδας σε καταθλιπτικές και αγχώδεις διαταραχές [85, 86] και για τον ρόλο της δυσβίωσης στον αυτισμό, όπου φαίνεται ότι οι πάσχοντες έχουν συγκεκριμένες αλλαγές στο μικροβίωμα τους ανάλογες με την βαρύτητα της νόσου. [87, 88].



Σχήμα 18. Γραφική αναπαράσταση του Άξονα Εντέρου Εγκεφάλου, από Carbotti et al [90].

Στην αναζήτηση στην βιβλιογραφία δεν βρέθηκε εφαρμογή της FMT για την αντιμετώπιση αμιγώς ψυχιατρικών διαταραχών, όπως η σχιζοφρένεια, η σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, η κατάθλιψη και η αγχώδης διαταραχή, αλλά υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η δυσβίωση με την εντερική χλωρίδα αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην αιτιοπαθογένεια τους [89]. Οι νευρολογικές παθήσεις για τις οποίες έχει μελετηθεί η FMT σαν θεραπευτική δυνατότητα παρουσιάζονται παρακάτω.

Πολλαπλή Σκλήρυνση (MS) και Μυοκλονική Δυστονία. (M-D)

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση είναι μία ανοσοποιητικώς κατευθυνόμενη φλεγμονώδης νόσος που στρέφεται ενάντια στους νευράξονες του κεντρικού νευρικού συστήματος που περιβάλλονται από μυελίνη, καταστρέφοντας τον άξονα και το έλυτρο της μυελίνης σε κυμαινόμενους βαθμούς, προκαλώντας σοβαρή σωματική αναπηρία μέσα σε 20 με 25 έτη στο 30% των ασθενών. Το σήμα κατατεθέν της νόσου είναι τα συμπτωματικά επεισόδια έξαρσης, που μπορεί να εμφανίζονται με διαφορά μηνών ή και χρόνων μεταξύ τους και επηρεάζουν διαφορετικές ανατομικές περιοχές. Η θεραπεία της νόσου χωρίζεται στο σκέλος της ανοσοτροποποιητικής θεραπείας και στο σκέλος

της συμπτωματικής διαχείρισης των ασθενών. Εδώ και πολλά χρόνια εικάζεται ότι για την αιτιοπαθογένεια της MS ευθύνεται κάποιος ακόμα μη προσδιορισμένος λοιμογόνος παράγοντας, χωρίς όμως να έχει θεωρηθεί πιθανό να οφείλεται σε κάποιο εντερικό παθογόνο. Όμως το 2011 είχαμε μία αναφορά από τον Borody *et al* [91] για 3 ασθενείς με MS σε αναπηρικά αμαξίδια που έλαβαν θεραπεία με FMT λόγω δυσκοιλιότητας. Και στις τρεις περιπτώσεις η δυσκοιλιότητα υφέθηκε, αλλά υπήρξε και μία προοδευτική και δραματική βελτίωση των νευρολογικών συμπτωμάτων, καθώς και οι 3 ασθενείς κατάφεραν να περπατήσουν χωρίς πρόσθετη βοήθεια. 2 από τους 3 ασθενείς που είχανε μόνιμους ουροκαθετήρες είδαν βελτίωση του ελέγχου της ουροδόχου κύστης. Στον ένα ασθενή, η MRI εγκεφάλου 15 χρόνια μετά την FMT δείχνει στασιμότητα της νόσου και κανένα σημείο ενεργότητας.

Αντίστοιχα από τον ίδιο μελετητή [92] δημοσιεύθηκε η περίπτωση μίας ασθενούς διαγνωσμένης με μυοκλονική δυστονία και χρόνια διάρροια, η οποία είδε βελτίωση των συμπτωμάτων της μετά από FMT. Δυστυχώς ο πολύ μικρός αριθμός των δειγμάτων, η μη ύπαρξη ομάδας ελέγχου και η μη τυχαιοποίηση των δειγμάτων δεν επιτρέπουν την εξαγωγή συμπερασμάτων, αλλά σαν πρώτο δείγμα τα αποτελέσματα είναι πολύ ενθαρρυντικά για την επέκταση της έρευνας, δεδομένου ότι οι θεραπευτικές μας παρεμβάσεις στις νόσους αυτές είναι, στην καλύτερη περίπτωση, περιορισμένες.

Σύνδρομο Χρονίας Κοπώσεως (Chronic Fatigue Syndrome)

Το σύνδρομο χρονίας κοπώσεως, γνωστό ως και μυαλγική εγκεφαλομυελίτιδα, είναι ένα κλινικό σύνδρομο, άγνωστης μέχρι σήμερα αιτιολογίας, που περιορίζει την δυνατότητα των πασχόντων να φέρουν εις πέρας τις καθημερινές τους δραστηριότητες. Υπολογίζεται ότι αφορά περίπου 7 με 3000 ανά 100.000 κατοίκους στις ΗΠΑ. Η διάγνωση του συνδρόμου βασίζεται στα παρακάτω κριτήρια:

1. Νέα εμφάνιση σοβαρής κόπωσης για 6 συνεχόμενους μήνες ή μεγαλύτερης διάρκειας, που δεν συσχετίζεται με την άσκηση, δεν βελτιώνεται επαρκώς με την ανάπαυση και δεν είναι αποτέλεσμα άλλων παθήσεων.
2. Η κόπωση προκαλεί σοβαρή μείωση του επιπέδου δραστηριοτήτων.
3. Να πληρούνται τουλάχιστον τέσσερα από τα παρακάτω κριτήρια
 - ο Δυσκολία στην συγκέντρωση ή στην μνήμη
 - ο Δυσφορία μετά την άσκηση, όπου σωματική ή πνευματική προσπάθεια φέρνουν “ακραία, παραταταμένη εξάντληση και ασθένεια.”
4. Ύπνος που δεν επιφέρει ανανέωση
5. Μυαλγία
6. Αρθραλγία
7. Πονοκέφαλοι νέου είδους ή μεγαλύτερης βαρύτητας
8. Κυνάγχη, συχνή ή επανεμφανιζόμενη
9. Επώδυνοι αυχενικοί ή τραχηλικοί λεμφαδένες

Ενώ δεν βρίσκονται στα κριτήρια διάγνωσης, οι γαστρεντερικές διαταραχές είναι συχνό σύμπτωμα των ασθενών με CFS, έτσι τίθεται και εδώ η δυσβίωση ως πιθανός μηχανισμός της νόσου. Σε μία μελέτη ασθενών με CFS, 43 ασθενείς με την πάθηση και 36 υγιή άτομα αναφοράς, ελέγχθηκαν τα επίπεδα εντερικών βακτηριδίων [93] Από το αποτέλεσμα της μελέτης φάνηκε ότι στην ομάδα των πασχόντων τα επίπεδα των *Firmicutes* ήταν σημαντικά μειωμένα, ενώ τα επίπεδα των *Lactonifactor* και *Alistipess* ήταν αυξημένα. Σε ένα επόμενο βήμα, οι Borody *et al* [94] έδειξαν σε μία ομάδα 60 ασθενών με CFS όπου έγινε FMT, το 70% των ασθενών είδαν βελτίωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την νόσο. Στον επανέλεγχο τους μετά από 15 έτη, ανευρέθησαν 12 ασθενείς από την αρχική ομάδα, εκ των οποίων οι 7 ανέφεραν πλήρη ύφεση

των συμπτωμάτων τους. Και εδώ, ενώ τα δεδομένα από την μελέτη είναι ενθαρρυντικά, περιμένουμε περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες για να τα επιβεβαιώσουν.

Αυτισμός

Ο αυτισμός και οι διαταραχές του αυτιστικού φάσματος, χαρακτηρίζονται από καθυστέρηση στην κατανόηση και την χρήση της γλώσσας, ασυνήθεις απαντήσεις σε αισθητικά ερεθίσματα, επιμονή στην ρουτίνα και αντίσταση στην αλλαγή, καθώς και από δυσκολία στις τυπικές κοινωνικές αλληλεπιδράσεις. Μερικά παιδιά είναι επιθετικά ενώ άλλα έχουν χαρακτηριστεί ως ζώωδη. Η εμφάνιση της νόσου έχει συνήθως πολύ έντονο αντίκτυπο στα παιδιά και στην οικογένειά τους. Η νόσος συνήθως εμφανίζεται στην πρώιμη βρεφική ηλικία αλλά τουλάχιστον 1/3 των ασθενών η εμφάνιση καθυστερεί μέχρι την ηλικία των 18-24 μηνών. Η συχνότητα της νόσου είναι 1 ανά 500 γεννήσεις, με αυξητικές τάσεις. Μερικές περιπτώσεις έχουν γενετικό υπόβαθρο, αλλά στην πλειοψηφία τους δεν μπορεί να ταυτοποιηθεί κάποιος αιτιολογικός παράγοντας. Η θεραπεία περιστρέφεται γύρω από τις εντατικές λογοθεραπείες και ψυχολογικές παρεμβάσεις καθώς και με ρύθμιση της συμπεριφοράς. Επισημαίνεται από γονείς ότι η έναρξη των αυτιστικών συμπτωμάτων στην χρονίως φθίνουσα μορφή της νόσου, εντοπίζεται χρονικά μετά την χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής, μαζί με την έναρξη χρόνιας διάρροιας. Έχει τεθεί η υπόθεση, ότι μία αντιβιοτική θεραπεία διαταράσσει την εντερική χλωρίδα και να επιτρέπει τον αποικισμό του εντέρου από οργανισμούς που παράγουν νευροτοξίνες υπεύθυνες για την κλινική εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου [95]. Στην βάση αυτής της υπόθεσης, διεξήχθη μία μελέτη σε παιδιά με αυτισμό, με την χρήση από του στόματος βανκομυκίνης [96] που οδήγησε σε βελτίωση ενός αριθμού παραμέτρων σε 8 από τα 10 παιδιά. Περαιτέρω μελέτες του μικροβιώματος των αυτιστικών παιδιών δείχνει αυξημένη ποσότητα και ποικιλία μικροβίων του γένους *Clostridia* ενώ άλλα μικρόβια όπως το *Bifidobacterium* είναι συχνότερα σε φυσιολογικά παιδιά από ότι σε αυτιστικά [97]. Και ενώ δεν έχουμε μελέτες χρήσης FMT σε ανθρώπους με αυτισμό, σε μία μελέτη σε ποντίκια από τους Hsiao *et al* [98], τα πειραματόζωα που είχαν αυτιστική συμπεριφορά έλαβαν θεραπεία προβιοτικού με *Bacteroides Fragilis*. Αποτέλεσμα αυτής της θεραπείας ήταν να διορθωθεί η διαπερατότητα του εντερικού βλεννογονίου, να αλλάξει η μικροβιακή σύνθεση και να μειωθούν τα αυτιστικά συμπτώματα σε επικοινωνιακές, στερεοτυπικές και αισθητηριοκινητικές συμπεριφορές. Αντίθετα, η χορήγηση 4-αιθυλοσουλφικού οξέος στην διατροφή, ενός μεταβολίτη που ανευρίσκεται στον ορό των ποντικών που δείχνουν διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού, σε υγιή ποντίκια, τα οδηγεί στην εμφάνιση αντίστοιχων συμπεριφορών. Μαζί αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχει δυνατότητα δοκιμής θεραπειών παρέμβασης του μικροβιώματος, πέρα από τα αντιβιοτικά για την αντιμετώπιση του αυτισμού.

Νόσος του Parkinson

Η νόσος του Parkinson (PD) είναι μία χρόνια πολυεστιακή νευροεκφυλιστική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος, που κυρίως πλήττει την κινητικότητα των ασθενών. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της νόσου αφορούν κυρίως τρόμο ηρεμίας, στα άνω άκρα, ακινησία, ακαμψία δίκην τροχού, δυσκολία βάδισης καθώς και άνοια και κατάθλιψη στα προχωρημένα στάδια της νόσου. Η συμπτωματολογία οφείλεται εν στην απώλεια λειτουργίας της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας και στην δημιουργία σωμάτων Lewi στους νευρώνες, τα οποία είναι αδιάλυτα πολυμερή από α-συνουκλείνη. Η διάγνωση της νόσου τίθεται κυρίως με βάση την κλινική εικόνα. Στους ασθενείς βρίσκουμε υψηλά ποσοστά (>80%) δυσκοιλιότητας, η οποία μπορεί να προηγείται των κινητικών συμπτωμάτων πάνω από 10 έτη [99]. Η δυσκοιλιότητα στην PD συνδέεται με συσσώρευση α-συνουκλείνης και νευροεκφύλιση του εντερικού νευρικού συστήματος, με αυξημένη τοπική φλεγμονή, αύξηση της εντερικής διαπερατότητας και οξειδωτικό στρες. Αυτές οι παθοφυσιολογικές διαταραχές μπορούν να παρατηρηθούν χρόνια πριν από την εκδήλωση των τυπικών συμπτωμάτων, δίνοντας βάση στην υπόθεση ότι στον παθογενετικό μηχανισμό της νόσου συμμετέχει και το έντερο [100, 101, 102, 103, 104]. Είναι γνωστή και καλά μελετημένη η σχέση της PD με την λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού, όσο και με την βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου. Η αντιμετώπιση και των δύο χαρακτηριστικών περιπτώσεων δυσβίωσης, οδηγεί σε βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων της PD [105, 106, 107]. Πιο πρόσφατα, φάνηκε ότι η δυσβίωση με την εντερική χλωρίδα συσχετίζεται με την PD με πιο άμεσες μεθόδους ελέγχου. Τα κόπρανα των ασθενών με PD έχουν σημαντική μείωση της *Prevotellaceae* συγκρινόμενα με δείγματα υγιών ανθρώπων, ενώ φαίνεται να υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ της αφθονίας των *Enterobacteriaceae* και της σοβαρότητας της ορθοστατικής αστάθειας και της αστάθειας στην βάδιση [108]. Παρόμοιες μελέτες μας έχουν δείξει ότι μικρόβια του γένους *Blautia*, *Coprococcus* και *Roseburia* είναι σημαντικά μειωμένα στα κόπρανα ασθενών με PD. Μικρόβια του γένους *Faecalibacterium* ήταν σημαντικά μειωμένα στον βλεννογόνο του εντέρου, ενώ του γένους *Ralstonia* ήταν σημαντικά αυξημένα [109, 110]. Μπορούμε να κατανοήσουμε καλύτερα την δυνατότητα θεραπευτικής παρέμβασης στο εντερικό μικροβίωμα, από το γεγονός ότι η σύνθεση της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο επάγεται από ένζυμα, των οποίων η σύνθεση ή αναστολή ελέγχεται μέσω του άξονα εντέρου – εγκεφάλου, ενώ υπάρχουν και εντερικά μικρόβια που παράγουν τα ίδια ντοπαμίνη, με την μισή ποσότητα της συνολικά παραγόμενης ντοπαμίνης στο ανθρώπινο σώμα να οφείλεται στην εντερική χλωρίδα [111, 112, 113]. Δεν υπάρχουν μελέτες για την χρήση της FMT στην PD, υπάρχουν αναφορές περιστατικών όμως, όπως αυτή του Borody [114] όπου ασθενής με τυπική παρκινσονική συμπτωματολογία και χρόνια δυσκοιλιότητα λαμβάνει θεραπεία με βανκομυκίνη, κολχικίνη και μετρονιδαζόλη για τα γαστρεντερικά του ενοχλήματα. Μετά από 10 μήνες θεραπείας, τόσο τα εντερικά όσο και τα κινητικά του συμπτώματα είχαν βελτιωθεί αισθητά

FMT και αυτοάνοσες διαταραχές

Αναλύθηκε παραπάνω την αλληλεπίδραση μεταξύ της εντερικής χλωρίδας και του ανοσοποιητικού συστήματος του ανθρώπου. Η αλληλεπίδραση αυτή ξεκινά από τον πρώτο εποικισμό του εντέρου μετά τον τοκετό, και συνεχίζεται καθ'ολη την διάρκεια της ζωής. [115]

Ιδιοπαθής θρομβοκυττοπενική πορφύρα

Η ιδιοπαθής θρομβοκυττοπενική πορφύρα (ITP) είναι ένα αυτοάνοσο σύνδρομο όπου λόγω του μειωμένου αριθμού των αιμοπεταλίων στον ορό, ο ασθενής εμφανίζει εύκολα αιμορραγίες,

μώλωπες και πετέχιες. Το σύνδρομο οφείλεται στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι σε μία η περισσότερες γλυκοπρωτεΐνες των αιμοπεταλίων και συνήθως εμφανίζεται οξείως μετά από μία ιογενή συνδρομή στα παιδιά ή σαν χρόνια νόσος στους ενήλικες. Αναφέρεται από την ομάδα των Borody et al [116] η περίπτωση ενός ασθενούς με ελκώδη κολίτιδα και ITP, ο οποίος έλαβε θεραπεία με FMT για της UC, αλλά είχε και σαν απρόσμενο αποτέλεσμα, εκτός από την ύφεση της κολίτιδας, και την μακροχρόνια σταθεροποίηση του αριθμού των αιμοπεταλίων του.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα.

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA) είναι μία χρόνια συστηματική φλεγμονώδης νόσος αγνώστου αιτιολογίας. Η υπόθεση είναι ότι ένα εξωγενές παράγοντας (π.χ. κάπνισμα, λοίμωξη, τραύμα) επιδρά πάνω σε γενετικά προδιατεθειμένους ασθενείς, οδηγώντας σε υπερτροφία του ινόδους της άρθρωσης, χρόνια φλεγμονή των αρθρώσεων και σε μία σειρά εξω-αρθρικών εκδηλώσεων. Η εντερική χλωρίδα [117] έχει σημαντικό ρόλο στην νόσο, μέσω της άνοσης ενεργοποίησης στον εντερικό βλεννογόνο. Παλαιότερη μελέτη ενοχοποιούσε την *Prevotella copri* στην εμφάνιση της νόσου [118]. Πιο πρόσφατη μελέτη χρησιμοποίησε πειραματόζωα με έλλειψη του ανταγωνιστή ιντερλευκίνης 1 (IL-1Ra^{-/-}), τα οποία αναπτύσσουν T-κυτταρικά επαγόμενη IL-17 εξαρτώμενη αυτοάνοση αρθρίτιδα [119]. Τα πειραματόζωα αυτά είχαν αυξημένη Th17 και μειωμένη Th1 στον αυλό συγκρινόμενα με την ομάδα ελέγχου. Στα IL-1Ra^{-/-} πειραματόζωα, η χρήση αντιβιοτικών και ο επανεποικισμός του εντέρου τους με τμηματικά νηματοειδή βακτήρια, ισχυρούς επαγωγής Th17, οδηγεί στην εμφάνιση αρθρίτιδας. Η εξάλειψη των εντερικών αυτών βακτηρίων αναστέλλει την αρθρίτιδα. Αντίστοιχα πειραματικά μοντέλα σε ανθρώπους δεν αναφέρονται ακόμα στην βιβλιογραφία.

Σύνδρομο Sjögren και συστηματικός ερυθματώδης λύκος (SLE)

Και τα δύο αυτά αυτοάνοσα σύνδρομα του κολλαγόνου έχουν κοινό αυτοαντιγόνο το αντιγόνο του συνδρόμου Sjögren (A/Ro60). Τα Ro60 αντιδρώντα αυτοαντισώματα σχετίζονται με την βαρύτητα της κλινικής εμφάνισης του SS [120] και την φωτοευαισθησία στον SLE [121]. Το E.Coli έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση των T κυττάρων που έχουν ευαισθητοποιηθεί έναντι του Ro60 μέσω μίας πρωτεΐνης στην επιφάνεια τους (von Willenbrand factor tyra A domain protein). Έτσι φαίνεται ότι μέσω του μηχανισμού της μοριακής μίμησης η εντερική χλωρίδα μπορεί να συμβάλει καθοριστικά στην εμφάνιση αυτών των αυτοάνοσων παθήσεων. [122]

Αλλεργία

Ο επιπολασμός των αλλεργιών έχει αυξηθεί δραματικά στην σύγχρονη κοινωνία τα τελευταία πενήντα χρόνια [123]. Σήμερα υπάρχουν 2 υποθέσεις για την παθογένεια της αλλεργίας, η υπόθεση της υγιεινής [124] και η υπόθεση των μικροβίων παραγόντων [125]. Η τελευταία προτείνει ότι η αλλαγή της εντερικής χλωρίδας επάγει την εμφάνιση της αλλεργίας, με ένα μεγάλο αριθμό μελετών τόσο σε ανθρώπους και σε πειραματόζωα [126, 127], ενώ υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία ότι η χρήση της αντιβίωσης πρώιμα στην βρεφική ηλικία ευθύνεται για την ανάπτυξη ατοπίας, όπως το αλλεργικό άσθμα και τις τροφικές αλλεργίες, με πιθανή αίτια την αλλοίωση της εντερικής χλωρίδας [128, 129]. Και ενώ οι μελέτες παρέμβασης με προβιοτικά σε επίπεδα πειραματόζωων έδειξαν να έχουν δυνατότητα επέκτασης [130, 131], δεν επιβεβαιώθηκαν όταν εφαρμόστηκαν σε ανθρώπους [132, 133]. Αναμένεται το επόμενο ερευνητικό βήμα στην παρέμβαση να γίνει με FMT, όπου γίνεται μεταφορά ολόκληρων πολύπλοκων μικροβιακών πληθυσμών.

FMT για σύνδρομο μοσχέματος έναντι ξενιστή

Η αλλογενής μυελική μεταμόσχευση αποτελεί την μοναδική θεραπευτική παρέμβαση έναντι σε αιματολογικούς κακοήθεις όγκους, μυελική απλασία και συγγενείς μεταβολικές διαταραχές. Η

επιτυχία αυτής της θεραπείας περιορίζεται από την εμφάνιση οξέος συνδρόμου μοσχεύματος-έναντι-ξενιστή (aGVHD), που είναι θανατηφόρο στο 15% των ασθενών που θα λάβουν μυελικό μόσχευμα. [134, 135] Το σύνδρομο εμφανίζεται όταν τα αλλογενή T κύτταρα που μεταφέρονται με το μόσχευμα, ενεργοποιούνται και επιτίθενται στα όργανα και τους ιστούς του δότη, συμπεριλαμβανομένου και του δέρματος, της γαστρεντερικής οδού, των πνευμόνων και του ήπατος [136] Η εντερική χλωρίδα και τα μεταβολικά προϊόντα αυτής είναι σημαντικά για την διαμεσολάβηση της ανοσιακής απόκρισης μέσω διαφόρων μηχανισμών [137, 138], υπόθεση που επιβεβαιώνεται από την διαφοροποίηση που παρατηρείται στην εντερική χλωρίδα τόσο πειραματόζωων όσο και ασθενών με aGVHD, και συσχετίζεται με την βαρύτητα της νόσου. [139, 140, 141, 142] Πρόσφατα παρουσιάστηκε μελέτη 4 ασθενών με κορτικοανθεκτικό /κορτικοεξαρτώμενο aGVHD, μετά από μυελική μεταμόσχευση για την αντιμετώπιση οξείας μυελοειδούς λευχαιμίας, στους οποίους έγινε FMT. Τρεις από τους ασθενείς εμφάνισαν πλήρη απόκριση και ένας μερική, χωρίς να εμφανίσει κανένας τους σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, παρά την σοβαρή ανοσοκαταστολή τους. Η εντερική χλωρίδα των αποκριθέντων κυριαρχούνται από *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, και *Faecalibacterium*. Ο μηχανισμός βάση του οποίου έχει την θετική αυτή απόκριση η FMT φαίνεται να είναι η αλλαγή της συστηματικής αλλογενούς ανοσιακής απόκρισης προς μη φλεγμονώδη οδό με την αλλαγή της εντερικής χλωρίδας [143]. Αν και με περιορισμένο αριθμό ασθενών, η πιλοτική μελέτη αυτή είναι πολύ σημαντική γιατί επισημαίνει τόσο την ασφάλεια της FMT σε βαρύτατα ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, όσο και την αποτελεσματικότητα της σε ένα δυνητικά θανατηφόρο σύνδρομο.

FMT και σήψη και μη CDI λοιμώξεις

Η σήψη είναι μία καταστροφική συστηματική απόκριση σε λοιμώδης παράγοντες. Αφορά εκατομμύρια ασθενείς ανά τον κόσμο, σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση και με ποσοστά που βαίνουν αυξανόμενα ανά έτος. Εικάζεται ότι η δυσβίωση με την εντερική χλωρίδα και η διαπερατότητα του εντέρου επηρεάζουν την παθογένεση των συστηματικών βακτηριακών λοιμώξεων και συμβάλλει στην εμφάνιση της σήψης [144]. Έως τώρα αναφέρεται στην βιβλιογραφία μία μόνο περίπτωση εφαρμογής FMT σε σηπτικό ασθενή, από την ομάδα των Li *et al* [145] όπου περιγράφεται ένας ασθενής με σοβαρή, μη CDI διάρροια και *Acinetobacter Baumannii* που δεν αποκρίθηκε στην συμβατική θεραπεία. Οι θεράποντες προέβησαν σε ανάλυση της εντερικής χλωρίδας του ασθενή με βάση 16S-rRNA και διαπίστωσαν την παρουσία δυσβίωσης, με σημαντικού βαθμού έλλειψη σε *Firimicutes* και *Bacteroidetes* και υπερανάπτυξη πρωτεοβακτηρίων, ιδιαίτερα της *Klebsiella Pneumonia* και *Enterobacteriaceae*. Στον ασθενή έγινε FMT με ρινοδωδεκαδακτυλικό καθετήρα, μετά από την οποία έγινε διακοπή και της αντιβιοτικής θεραπείας. Αποτέλεσμα της παρέμβασης ήταν η βελτίωση του ασθενή μέσα σε μία μέρα, με μείωση του όγκου των παραγόμενων κοπράνων, ύφεση του πυρετού, και αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών αίματος. Αυτή η πιλοτική μελέτη ανοίγει νέους θεραπευτικούς ορίζοντες στην διαχείριση των κρίσιμα πασχόντων σηπτικών ασθενών. Περιμένουμε τα αποτελέσματα των τελευταίων κλινικών μελετών για να μας επιβεβαιώσουν την ασφάλεια της θεραπείας, τους κατάλληλους χρόνους παρέμβασης με FMT και της κατάλληλης στιγμής της επανένταξης της αντιβιοτικής αγωγής.

Αντίστοιχα, λόγω της αυξημένης συχνότητας των λοιμώξεων, παρακολουθεί η ιατρική κοινότητα την απώλεια της δραστηριότητας των αντιβιοτικών τα τελευταία χρόνια εξαιτίας της κατάχρησης τους, με τα ανθεκτικά τους στελέχη όπως τον σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στην μεθικιλίνη

(MRSA) να είναι πλέον από τα πιο συχνά ανθεκτικά στελέχη που αποικίζουν νοσοκομεία σε πολλά μέρη του κόσμου και πλέον εμφανίζονται σε εξωνοσοκομειακές λοιμώξεις [146, 147, 148]. Οι λοιμώξεις με MRSA είναι δυσκολότερες στην θεραπεία και σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση από άλλες λοιμώξεις [149, 150]. Επιπρόσθετα έχουμε και την εμφάνιση και των *Enterobacteriaceae* ανθεκτικών στην καρβαπενέμη (CRE), τα οποία δεν επιδέχονται αντιβιοτικής θεραπείας, εισάγοντας μας πλέον στην post antibiotic εποχή [151]. Οι λοιμώξεις με CRE βαίνουν συνεχώς αυξανόμενες, με την θνητότητα τους να φτάνει μέχρι το 72% [152, 153, 154]. Στις ανθεκτικές αυτές λοιμώξεις, που οι παρεμβάσεις μας είναι περιορισμένες, οι εναλλακτικές μέθοδοι όπως η FMT δοκιμάζονται για την αποτελεσματικότητά τους. Η βασική θεώρηση είναι ότι η εντερική χλωρίδα αποτελεί κομμάτι της άμυνας έναντι στα παθογόνα μικρόβια, όπως είδαμε και για το *Clostridium Difficile* και η αποκατάστασή τους μπορεί να ωφελήσει τον ξενιστή [155, 156]. Από τους Millan *et al* έχουμε μία έρευνα σε 20 ασθενείς με επανεμφανιζόμενη CDI, οι οποίοι έλαβαν FMT για την θεραπεία τους. Στα κόπρανα αυτών των ασθενών έγινε έλεγχος για πολλαπλά γονίδια ανθεκτικότητας σε αντιβιοτικά και τα αποτελέσματα δείχνουν μία σημαντική μείωση στον αριθμό και στην ποικιλία αυτών των γονιδίων μετά την FMT [157]. Σε μία άλλη μελέτη κοόρτης, 5 ασθενείς με MRSA εντερίτιδα έλαβαν θεραπεία με FMT και βανκομυκίνη με 100% κλινική ανταπόκριση και πλήρης εξάλειψη του MRSA [158]. Έχουμε αντίστοιχες αναφορές περιστατικών με διάφορα πολυανθεκτικά βακτήρια, συμπεριλαμβανομένων και την *Klebsiella Pneumonia* με μετάλλο-β-λακταμάση Νέου Δελχί, εκτεταμένου φάσματος-β-λακταμάση *E.Coli*, πολυανθεκτικά *Acinetobacter Baumannii*, *Pseudomonas Aeruginosa* παράγουσα καρβαπανεμάση και ανθεκτικό στην βανκομυκίνη *Enterococcus faecalis* [159, 160, 161, 162, 163, 164, 165], με την εξάλειψη των υποτροπιάζόντων λοιμώξεων στους ασθενείς μετά την εκρίζωση των παθογόνων βακτηριδίων. Αυτές οι μελέτες δεν επαρκούν για την αλλαγή των κατευθυντήριων οδηγιών για την τυπική χρήση της FMT σε ασθενείς με πολυανθεκτικές λοιμώξεις, αλλά αποτελούν απόδειξη της μεθόδου που είναι προ απαιτούμενη για την διενέργεια μεγάλων ελεγχόμενων τυχαιοποιημένων μελετών. Παρακάτω παρατίθενται οι τρέχουσες μελέτες που έχουν κάνει εγγραφή με το Εθνικό Ίδρυμα Υγείας των ΗΠΑ για την χρήση FMT [166].

Πίνακας 19 Μελέτες με FMT από το NIH των ΗΠΑ (σελ 40)

Disease	Type of study	Estimated enrollment	Type + details	Outcomes	Trial number	Investigator
Nonalcoholic steatohepatitis	Open-label interventional trial	5	Patients older than 18 years with NASH treated with FMT	Degree of steatohepatitis post-FMT by MRI, liver biochemistry and insulin sensitivity	NCT02469272	Promrat et al.
Human 1 immunodeficiency virus (HIV)	Open-label interventional trial	12	HIV-infected males and females on antiretroviral therapy for at least 1 year with undetectable viral loads to receive healthy donor FMT	To determine safety, engraftment of donor microbiome and measurement of inflammatory markers	NCT02256592	Somsouk et al.
Primary sclerosing cholangitis (PSC)	Open-label interventional trial	5	Patients 18 years and older with proven PSC to receive FMT	Analysis of microbiome pre- and post-FMT, change in liver biochemistries and safety	NCT02424175	Korzenik et al.
Irritable bowel syndrome	Randomized, double-blind interventional trial	16	Patients between the ages of 18-65 years fulfilling ROME III criteria for IBS to receive either autologous (placebo) or allogeneic FMT	Effect of FMT on IBS symptoms	NCT02092402	Brunner et al.
	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	110	Patients 16-75 years of age with IBS-D will receive either FMT or placebo	Comparison of irritable bowel syndrome. Symptom severity score between the groups followed up for up to 12 weeks	NCT02328547	Arniakitis et al.
Pancreatitis	Randomized, single-blind interventional trial	60	Patients with severe acute pancreatitis or pancreatitis diagnosed in previous 2 weeks treated with FMT	Inflammatory marker levels, follow-up for complications of pancreatitis	NCT02318134	Nonghua et al.
Eradication of multidrug-resistant organism	Interventional open-label trial	20	Patients with recurrent MDRO infections of likely enteric origin	MDRO status post-FMT and recurrent MDRO infections post-FMT	NCT02312986	Dubherke et al.
	Interventional, multicenter open-label, randomized controlled trial	64	Patients with ESBL-E and CRE will receive either FMT or a combination of colistin and neomycin and will be followed up for eradication	Intestinal carriage of ESBL-E/CRE post treatment	NCT02472600	Harbarth et al.
	Interventional open-label	20	Patients with infection due to ESC-R Enterobacteriaceae	Proportion of subjects with no ESC-R intestinal colonization and infections	NCT02543866	Zerr et al.
	Observational trial	50	Patients with MDR bacteria in stool	Eradication of MDR bacteria	NCT02461199	Basak et al.
Metabolic syndrome, obesity and diabetes	Placebo-controlled trial	20	Obese patients; capsulized frozen stool FMT	Weight reduction	NCT02530385	Yu et al.
	Randomized, controlled, double-blind trial	30	Patients with Type II diabetes will receive FMT and then be placed on either high/low fat or sham diets	Patients will be monitored for insulin resistance and decreased use of anti-diabetic medication during follow-up	NCT02346669	Maharshak et al.

FMT και καρκίνος παχέος εντέρου.

Η ομάδα των Couturier Maillard *et al*, απέδειξε πρόσφατα σε μοντέλα πειραματόζωων την δυνατότητα να μεταβιβαστεί η προδιάθεση ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου με την χρήση FMT (CRC) [167]. Απεδείχθη έτσι ένας ακόμα μηχανισμός που η μέθοδος αυτή μπορεί να είναι δυνητικά επιβλαβής στον λήπτη και την σημασία του να αποκλείονται οι δότες με οικογενειακό ιστορικό CRC. Αντίστοιχα, 2 άλλες πρόσφατες μελέτες μας δείχνουν την δυνατότητα της μικροβιακής χλωρίδας να παρέμβει στην απόκριση του ξενιστή έναντι των όγκων. Σε αυτές της μελέτες, οι συγγραφείς μας δείχνουν ότι η ογκοκατασταλτική δράση των CTLA-4 ή της PDL-1 αναστολής, δύο προσφάτως εισηγμένων αντισωμάτων για την ανοσοθεραπεία του καρκίνου, εξαρτώνται από την δράση τους σε διακριτά *Bacteroides* ή *Bifidobacteria* είδη [168, 169]. Η μεταφορά με FMT χλωρίδας από ανθρώπους σε ποντίκια επιβεβαιώνει ότι η θεραπεία του μελανώματος με αντισώματα έναντι του CTLA-4, ευνοεί την ανάπτυξη *Bacteroides Fragilis* και *Bifidobacteria* με αντι-καρκινικές ιδιότητες. Αυτή η άμεση συσχέτιση της ανοσοθεραπείας με την αντικαρκινική δράση της εντερικής χλωρίδας μας ανοίγει νέα παράθυρα στην μελέτη της ογκο-ανοσίας.

Ασφάλεια της FMT

Η FMT αποτελεί πλέον μία δοκιμασμένη θεραπευτική τακτική με αρκετές έρευνες που να πιστοποιούν την ασφάλεια της σε αρκετές ομάδες ασθενών, ακόμα και των βαρέως ανοσοκατεσταλμένων. Γνωρίζουμε από τα δημοσιευμένα δεδομένα ότι μετά την FMT αναφέρονται παροδικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ήπια πυρετική κίνηση, κοιλιακό άλγος, διάρροια, αποβολή αερίων και κόπωση [170]. Αυτά τα συμπτώματα όμως είναι αυτοπεριοριζόμενα, και πολλές φορές δεν χρήζουν περεταίρω αντιμετώπισης. Αντίθετα, έχουμε αναφορές ασθενών που αρκετό χρονικό διάστημα αφού έλαβαν FMT είχαν εμφάνιση πιο σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο De Leon *et al* [171] αναφέρουν την περίπτωση ενός ασθενή με UC σε ύφεση για πάνω από 20 έτη, που μετά από την FMT για την αντιμετώπιση CDI, εμφάνισε παροδική έξαρση της νόσου. Αντίστοιχα η Neha *et al* [172] αναφέρουν την περίπτωση μίας 32χρονης με υποτροπιάζουσα CDI που έλαβε FMT από έναν υγιή αλλά υπέρβαρο δότη, την 16χρονη κόρη της. 32 μήνες μετά, η ασθενής έφτασε από τα 62 στα 87 κιλά παρά τις επίμονες προσπάθειες απώλειας βάρους με δίαιτα και γυμναστική.

Νομοθετική ρύθμιση

Η θεραπεία με FMT αποτελεί ένα νέο είδος θεραπείας, αρκετά πιο περίπλοκο από τα τυπικά θεραπευτικά σκευάσματα, εξ ου και η διαφορετική μεταχείριση που έχουν οι ρυθμιστικές αρχές έναντι στην μέθοδο. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, δεν έχει τεθεί κάποια σειρά κανονισμών από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, (EMA) ως προς τα κριτήρια για την χρήση της FMT.

Ο Αμερικανικός οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων (FDA) ανακοίνωσε τον Μάιο του 2013 ότι θα ελέγχει την FMT σαν νέο ερευνητικό φάρμακο (investigational new drug, IND) εξαιτίας της μη ύπαρξης αρκετά μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών που να πιστοποιούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Μετέπειτα το Κέντρο Εκτίμησης και Έρευνας Βιολογικών εντός του FDA, ταξινόμησε τα ανθρώπινα κόπρανα σαν βιολογικό παράγοντα και φάρμακο. Αυτή η απόφαση συνάντησε επιφυλάξεις και αντιρρήσεις από τους γιατρούς και τους ασθενείς που θα χρειάζονταν την IND άδεια, καθώς θεωρήθηκε ότι θα παρεμποδίζονταν η πρόσβαση στην θεραπεία. Αργότερα, τον Ιούλιο του 2013 ο FDA τροποποίησε την απόφαση του, επιτρέποντας στους θεράποντες να εξασκούν την διακριτική τους ευχέρεια στην χρήση της

μεθόδου, επιτρέποντας έτσι στους ιατρούς να μπορούν να χρησιμοποιούν της μέθοδο σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες CDI, χωρίς την IND άδεια, εφ'όσον οι ασθενείς δίνουν την ενήμερη συγκατάθεση τους. Ο FDA υποστηρίζει ότι αυτή η διακριτική ευχέρεια που επιτρέπει στους ιατρούς αφορά μόνο την θεραπεία rCDI και όχι την μελέτη στις άλλες παθήσεις που προαναφέραμε. Τον ίδιο μήνα, οι Πρόεδροι της Εταιρίας Μολυσματικών νοσημάτων Αμερικής, της Αμερικανική Εταιρίας για την Γαστρεντερική Ενδοσκόπηση, της Βορειοαμερικάνικης Εταιρίας για την Παιδιατρική Γαστρεντερολογία, της Ηπατολογίας και Διατροφής, ο Αμερικανικός Γαστρεντερολογικός Σύλλογος και του Αμερικανικού Κολλεγίου Γαστρεντερολογίας (IDSA, ASGE, NASPG, NASPGHAN, AGA και ACG αντίστοιχα) εξέδωσαν μία κοινή ανακοίνωση οδηγίων για τον έλεγχο της υγείας και των κοπράνων των δοτών για FMT σε μία ανοιχτή επιστολή στον FDA. Αυτός ο έλεγχος βασίζεται στις προηγούμενες κατευθυντήριες οδηγίες του ομάδας εργασίας για την FMT. Τόσο οι οδηγίες του FDA όσο και των κοινών εταιριών συνιστούν ο δότης να είναι γνωστός είτε στον ασθενή, είτε στον θεράποντα ιατρό. Από τότε όμως η χρήση τραπεζών κοπράνων για την FMT, όπου ο δότης δεν είναι γνωστός, έχει γίνει πολύ πιο διαδεδομένη τόσο στο πεδίο της καθημερινής κλινικής πρακτικής, όσο και στο πεδίο της έρευνας. Τα πλεονεκτήματα της χρήσης αποταμιευμένων κοπράνων έχουν οδηγήσει πολλά ιδρύματα στο να οργανώσουν εσωτερικά προγράμματα για την στρατολόγηση και έλεγχο δοτών κοπράνων και την δημιουργία αποθεματικού, αλλά αυτή η διαδικασία δεν είναι εύκολη στον συντονισμό μεταξύ των τμημάτων, ούτε ανεξόδη, καθώς απαιτεί σημαντικούς πόρους για την διατήρηση και ενημέρωση της τράπεζας. Εξ'αίτιας αυτών των περιορισμών, είναι πιο εύκολη η αναζήτηση κοπράνων από ανεξάρτητες τράπεζες κοπράνων, που λειτουργούν χωριστά από την κλινική. Στις ΗΠΑ λειτουργεί μία ανεξάρτητη μη κερδοσκοπική τράπεζα κοπράνων, η OpenBiome, ενώ ξεκίνησε να λειτουργεί και μία σειρά εμπορικών οργανισμών, που παράγουν θεραπευτικά προϊόντα για παρεμβάσεις στην μικροβιακή χλωρίδα. Από το 2013 ο FDA περιοδικά ανακοινώνει οδηγίες με βάση τις οποίες ζητά από της τράπεζες κοπράνων IND άδεια για όλες τις ενδείξεις της FMT, συμπεριλαμβανομένης και της rCDI, πράγμα που θα περιόριζε δραστηρικά την εφαρμογή της μεθόδου. Τον Μάρτιο του 2014, ο FDA εξέδωσε προσχέδιο οδηγιών προς δημόσιο σχολιασμό, συνιστώντας οι δότες κοπράνων να είναι γνωστοί στον γιατρό ή στον ασθενή και απαιτούσε από τις τράπεζες κοπράνων να αιτούνται IND άδειας από τον FDA όταν διανείμουν υλικό προς μεταμόσχευση είτε για κλινικούς, είτε για ερευνητικούς σκοπούς, αλλά τελικά αυτό το προσχέδιο δεν εκδόθηκε σαν κανονισμός. Πιο πρόσφατα τον Μάρτιο του 2016 ο FDA εξέδωσε προσχέδιο οδηγιών, εγείροντας περισσότερες ενστάσεις για την λειτουργία των αυτόνομων τραπεζών. Ο FDA επισημαίνει ότι η κατασκευή του προϊόντος από τράπεζες κοπράνων (οριζόμενες ως 'ιδρύματα που συλλέγουν, προετοιμάζουν και αποθηκεύουν FMT προϊόντα για την διανομή τους σε άλλα ιδρύματα, παρόχους υπηρεσιών υγείας και άλλους οργανισμούς, για την χρήση τους στην θεραπεία ασθενών ή για την κλινική έρευνα') παρουσιάζει κινδύνους ασφαλείας χρησιμοποιώντας περιορισμένο αριθμό δοτών, των οποίων τα κόπρανα χορηγούνται σε πολλαπλούς ασθενείς. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα εργαστήρια των νοσοκομείων συγκεκριμένα εξαιρούνταν του προαναφερθέντος ορισμού ως τράπεζες κοπράνων, και δεν θα τους ζητείται να προμηθευτούν IND άδεια για την θεραπεία CDI που δεν ανταποκρίνεται στις συνήθεις θεραπείες. Το προσχέδιο επέτρεπε σε μία ανεξάρτητη τράπεζα κοπράνων που αιτούνταν IND άδειας να παρακάμψει συγκεκριμένους IND περιορισμούς και κανόνες για τους ερευνητές. Οι περιορισμοί μπορούν να αρθούν μέσω αίτησης στην αρχική IND ή να συμπεριληφθούν σε μία τροποποίηση αλλά να περιέχουν και τους λόγους που αιτείται η άρση των περιορισμών ή εναλλακτικές δράσεις που ικανοποιούν την απαίτηση. Οι κανονισμοί μπορούν να αναιρεθούν με την έγκριση του FDA ότι δεν αποτελεί κίνδυνο η μη επίτευξη συμμόρφωσης. Ο FDA ζητά τον σχολιασμό της επιστημονικής κοινότητας ως προς το ποιοί κανονισμοί μπορούν να αρθούν, ειδικά στο κομμάτι της IND άδειας για FMT θεραπείες. Δεν έχει ακόμα αποφασηθεί αν η οδηγία από το προσχέδιο μετακινήσει το κέντρο βάρους από τις ανεξάρτητες τράπεζες προς τις ενδο νοσοκομειακές τράπεζες. Τελικά όμως πιστεύεται ότι

κυρίως λόγω της εγγενούς μεταβλητότητας των κοπράνων ως προϊόντα, ότι ο FDA μπορεί να επιλέξει να ελέγξει την διαδικασία διαλογής και παρασκευής του υλικού έναντι του ελέγχου του περιεχομένου καθ'αυτού, κατ'αναλογία με τον έλεγχο που κάνει για προϊόντα αίματος.

Αρχές επιλογής δότη

Μέχρι σήμερα δεν έχουμε μελέτες που να εκτιμούν το αποτέλεσμα της FMT ως προς τα χαρακτηριστικά του δότη. Έτσι τα σημερινά κριτήρια διαλογής και ελέγχου δοτών είναι βασικά προϊόν άποψης ειδικών. Αν και υπάρχουν ενστάσεις για την ασφάλεια της έκθεσης πολλαπλών ληπτών FMT σε υλικό από μία πιο περιορισμένη ομάδα δοτών, δεν έχει δημοσιοποιηθεί κάποια αναφορά τέτοιου συμβάντος. Στον καθορισμό της υποψηφιότητας του δότη, όλες οι οδηγίες συνιστούν τον έλεγχο του ιστορικού του με ένα ερωτηματολόγιο ανάλογο με αυτό που συμπληρώνουν οι δότες αίματος, με θετικές απαντήσεις σχετικές με νοσήματα που να είναι δυνητικά μεταδιδόμενα με FMT να αποτελούν λόγους αποκλεισμού. Αρκετά πρωτόκολλα ζητούν επαναληπτικά ερωτηματολόγια από τους ασθενείς ή άλλα μέσα εξακρίβωσης κοντά στην ημερομηνία της δωρεάς, για να επανεκτιμήσουν τυχόν αλλαγές στα κριτήρια. Δότες με ενεργά συμπτώματα νόσου ή λοίμωξης που εμφανίζονται στο παράθυρο από την αρχική εκτίμηση μέχρι την ημερομηνία της συλλογής των κοπράνων θα πρέπει να αποκλείονται. Άλλα κριτήρια αφορούν την ομάδα των νοσημάτων εκείνων που είναι υπό διερεύνηση η συσχέτισή τους με το εντερικό μικροβίωμα, όπως το μεταβολικό σύνδρομο και αυτοάνοσα νοσήματα.

Μετά την επιλογή δότη με βάση το ιστορικό και τον εργαστηριακό έλεγχο, οι περισσότερες αναφορές μας δείχνουν ότι πολύ λίγοι δότες πληρούν τα κριτήρια καταλληλότητας. Από τα δημοσιευμένα στατιστικά της OpenBiome για έλεγχο δοτών για μία δοκιμή σε IBD και άλλη μία σε rCDI, τα ποσοστά ανήλθαν σε 3-6%, 10% και 32% αντίστοιχα, για τους πιθανούς δότες που πληρούσαν τα κριτήρια. Σε αυτές τις μελέτες, υψηλά ποσοστά των δοτών ήταν ασυμπτωματικοί φορείς δυνητικών παθογόνων, υπογραμμίζοντας την σημασία των εργαστηριακών ελέγχων. Τα πιο συχνά απομονωμένα παθογόνα ήταν *Dientamoeba Fragilis*, *Blastocystis hominis*, *Clostridium Difficile* και *Rotavirus*. Θετικοί ανοσολογικοί έλεγχοι για μολυσματικά νοσήματα ήταν σπάνιοι και αφορούσαν μεμονωμένα περιστατικά απροσδιόριστου HCV αντισώματος και έκθεσης σε *Strongyloides*. Αρκετές από τις πρακτικές ελέγχου έχουν βασιστεί πάνω στο πρωτόκολλο του Amsterdam. Τέτοιες πρακτικές περιοδικά αναθεωρούνται για να αντικατοπτρίζουν καλύτερα την κατανόηση των ασυμπτωματικών φορέων ή και παθήσεων που είναι συσχετιζόμενες με το μικροβίωμα του εντέρου, όπως π.χ. τον έλεγχο των φορέων για rotavirus [173]. Ειδικά σε ανοσοκατεσταλμένους λήπτες, η γκάμα αυτών των ευκαιριακών ασυμπτωματικών παθογόνων που θα πρέπει να εξεταστούν διεξοδικότερα, π.χ. με μεθόδους μοριακής διαγνωστικής (PCR) είναι μεγαλύτερη. Υπάρχουν επίσης ακόμα προβληματισμοί για το κατά πόσο είναι δόκιμες οι δοκιμασίες ελέγχου των δοτών. Π.χ. τα εμπορικά τεστ ελέγχου για CD ή για ιογενή παθογόνα δεν έχουν επίσημα λάβει έγκριση για χρήση σε στέρεα κόπρανα. Από την άλλη, όσο διευκρινίζονται οι υπότυποι των πληθυσμών της εντερικής χλωρίδας που είναι πιο ευεργετικοί για μεταμόσχευση σε συγκεκριμένες παθήσεις, θα αναπτύσσονται και εμπορικοί τρόποι ταυτοποίησης αυτών των πληθυσμών π.χ. ταυτοποίηση του 16s ριβοσωμικού γονιδίου με shotgun sequencing ή μέσω των HITchips, και σταδιακά θα ενσωματώνονται στην διαδικασία ελέγχου του δότη.

Συμπέρασμα

Η πρόοδος της FMT ως απάντηση στις ενδημικές διαστάσεις που λαμβάνει η CDI, αναδεικνύει την ανάγκη των κλινικών ιατρών για μία εναλλακτική αντιμετώπιση των λοιμώξεων, υπερτονίζοντας τους όλο ένα και ασφυκτικότερους περιορισμούς της αντιβιοτικής θεραπείας. Από την άλλη παρακολουθούμε με ιδιαίτερο ενδιαφέρον την έρευνα να μας παρουσιάζει συνεχώς νέα σημεία αλληλεπίδρασης του οργανισμού με το εντερικό του μικροβίωμα που πριν από 10 έτη

θα φάνταζαν ασύλληπτα, όπως την συσχέτιση με το μεταβολικό σύνδρομο, ή πιο εσχάτως ακόμα, την συσχέτιση με την εξέλιξη της λοίμωξης από HBV [174]. Η συστηματική εκτίμηση αυτών των δεδομένων θα μας οδηγήσει στον σαφή καθορισμό των βέλτιστων μεθόδων και πρακτικών για την χρήση της FMT, οι οποίες είναι ακόμα στα σπάργανα.

Βιβλιογραφία

Ιστορία

1. Zhang F, Luo W, Shi Y et al. Should We Standardize the 1,700-Year- Old Fecal Microbiota Transplantation? *AmJ Gastroenterol* 2012;107:1755. |
- 2 Li S (Ming Dynasty). Ben Cao Gang Mu. Huaxia Press: Beijing. 2011.
3. Ge H (Dongjin Dynasty). Zhou HouBei Ji Fang. Tianjin Science & Technology Press: Tianjin. 2000.
4. N Jia MSc. A Misleading Reference for Fecal Microbiota Transplant. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:1731; doi:10.1038/ajg.2015.305
5. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium Difficile* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 1079–1087 (2012).
6. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 44(5), 854–859 (1958).
7. Wilson KH, Freter R. Interaction of *Clostridium Difficile* and escherichia coli with microfloras in 338 continuous-flow cultures and gnotobiotic mice. *Infect Immun.* 1986; **54**: 354-358.

Ορισμός

- 8-1 Rosner JL. Ten Time More Microbial Cells than Body Cells in Humans? *Microbe* 2014; 9:47
- 9-2 Stephen A, Cummings J. The microbial contribution to human faecal mass. *J Med Microbiol* 1980; 13:45–56. PMID: 7359576
- 10-3 Senders R, Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body *PLoS Biology* 2016;14(8):e1002533

CDIς

- 11-Lawley TD, Clare S, Walker AW *et al.* Targeted restoration of the intestinal microbiota with a simple, defined bacteriotherapy resolves relapsing *Clostridium Difficile* disease in mice. *PLoS Pathog* **8**: e1002995; doi: 10.1371/journal.ppat.1002995.
- 12-Macfarlane GT, Macfarlane S. Fermentation in the human large intestine. Its physiologic consequences and the potential contribution of probiotics. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:S120–S127
- 13-Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium Difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011;53:994–1002.

- 14-Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ *et al.* Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium Difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012;107:761–767.
- 15 Kassam Z, Lee C, Yuan Y, Hunt R, Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium Difficile* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis *Am J Gastroenterol*. 2013 Apr;108(4):500-8. doi: 10.1038/ajg.2013.59. Epub 2013 Mar 19.
- 16 van Nood, E., Vrieze, A., Nieuwdorp, M., Fuentes, S., Zoetendal, E.G., de Vos, W.M., Visser, C.E., Kuijper, E.J., Bartelsman, J.F., Tijssen, J.G., Speelman, P., Dijkgraaf, M.G., Keller, J.J. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium Difficile*. *N. Engl. J. Med.* 368, 407–415., 2013.
- 17 Orenstein, R, Dubberke, E., Hardi, R., Ray, A., Mullane, K., Pardi, D.S., Ramesh, M.S., Investigators, P.C. Safety and durability of RBX2660 (microbiota suspension) for recurrent *Clostridium Difficile* Infection: results of the PUNCHCD Study. *Clin. Infect. Dis.*, Epub ahead of print, PMID 26565008., 2015
- 18 Petrof, E.O., Khoruts, A, From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. *Gastroenterology* 146, 1573–1582. 2014.
- Ελκώδης
- 19 Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:357–362.
- 20 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46–54.
- 21 Kirsner JB. The historical basis of idiopathic inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 1995;1:2–26.
22. Dasgupta S, Kasper DL. Relevance of commensal microbiota in the treatment and prevention of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2478–2489
- 23 Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo- oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut.* 2011;60:923–929.
- 24 Meijer BJ, Dieleman LA. Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases: update 2011. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:S139–S144.
- 25 Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative-colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet.* 1989;1:164.
- 26 Scaldaferri F, Pecere S, Bruno G, et al. An open-label, pilot study to assess feasibility and safety of fecal microbiota transplantation in patients with mild-moderate ulcerative colitis: preliminary results. *Gastroenterology.* 2015;148:S870.

- 27 Suskind DL, Singh N, Nielson H, et al. Fecal Microbial transplant via nasogastric tube for active pediatric ulcerative colitis. *JPGN*. 2015;60:27–29.
- 28 Wei Y, Zhu WM, Gong JF, et al. Fecal microbiota transplantation improves the quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:1–5.
- 29 Cui B, Li P, Xu L, et al. Step-up fecal microbiota transplantation strategy: a pilot study for steroid-dependent ulcerative colitis. *J Transl Med*. 2015;13:298–340.
- 30 Ren RR, Sun G, Yang YS, et al. A pilot study of treating ulcerative colitis with fecal microbiota transplantation. *Zhong Hua Nei Ke Za Zhi (Chinese)*. 2015;54:411–415.
- 31 Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;149:102–109.
- 32 Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2015;149:110–118.
33. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and metaanalysis. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1569–1581.
- 34 Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:503–516.
- 35 Ianiro G, Bibbo S, Scaldaferri F, et al. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: beyond the excitement. *Medicine*. 2014;93:e97.
- 36 Sha S, Liang J, Chen M, et al. Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:1003–1032.
- 37 Shi Y, Dong Y, Huang W, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11:e0157259
- 38 Sun, Dali et al. “Fecal Microbiota Transplantation as a Novel Therapy for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis.” Ed. Bulent Kantarceken. *Medicine* 95.23 (2016): e3765. PMC. Web. 17 Apr. 2017.
- 39 Suskind D, Wahbeh G, Vendetoulli H, Singh N, Miller S. Fecal microbial transplant in pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146:S-834.
- 40 Vaughn BP, Gevers D, Ting A, Korzenik JR, Robson SC, Moss AC. Fecal microbiota transplantation induces early improvement in symptoms in patients with active crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014; 146:S591–S592.

41 Vermeire S, Joossens M, Verbeke K, Hildebrand F, Kathleen M, Van den Broeck K, Van Assche G, Rutgeerts PJ, Raes J. Sa1922 Pilot Study on the Safety and Efficacy of Faecal Microbiota Transplantation in Refractory Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2012; 142:S–360.

42 Zhang F- M, Wang H- G, Wang M, Cui B-T, Huang G, Ji G-Z, Fan Z-N. Standard fecal microbiota transplantation through mid-gut is an effective therapy of refractory Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28:9. [PubMed: 24251697]

Ibs

43 Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: II43-II47 [PMID: 10457044]

44 Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721.e4 [PMID: 22426087 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029]

45 Simrén M, Svedlund J, Posserud I, Björnsson ES, Abrahamsson H. Health-related quality of life in patients attending a gastroenterology outpatient clinic: functional disorders versus organic diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 187-195 [PMID: 16469679 DOI: 10.1016/S1542-3565(05)00981-X]

46 Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology* 1994; 107: 271-293 [PMID: 8020671]

47 De Giorgio R, Barbara G. Is irritable bowel syndrome an inflammatory disorder? *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 385-390 [PMID: 18627650]

48 Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G775-G785 [PMID: 22837345 DOI: 10.1152/ajpgi.00155.2012]

49 Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(7):2219-2241. doi:10.3748/wjg.v22.i7.2219.

50 Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 701-712 [PMID: 22968153 DOI: 10.1038/nrn3346]

51 Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays* 2011; 33: 574-581 [PMID: 21732396 DOI: 10.1002/bies.201100024]

52 Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70: 55-69 [PMID: 22638926]

53 Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K, Koga Y, Sudo N. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G1288-G1295 [PMID: 23064760 DOI: 10.1152/ajpgi.00341.2012]

54 Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol* 2012; 113: 411-417 [PMID: 22612585 DOI: 10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x]

55 Dlugosz A, Winckler B, Lundin E, Zakikhany K, Sandström G, Ye W, Engstrand L, Lindberg G. No difference in small bowel microbiota between patients with irritable bowel syndrome and healthy controls. *Sci Rep* 2015; 5: 8508 [PMID: 25687743 DOI: 10.1038/srep08508]

56 Crouzet L, Gaultier E, Del'Homme C, Cartier C, Delmas E, Dapoigny M, Fioramonti J, Bernalier-Donadille A. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e272-e282 [PMID: 23433203 DOI: 10.1111/nmo.12103]

57 Borody TJ, George L, Andrews P, Brandl S, Noonan S, Cole P, Hyland L, Morgan A, Maysey J, Moore-Jones D. Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *Med J Aust* 1989; 150: 604 [PMID: 2783214]

58 Andrews PJ, Borody TJ. "Putting back the bugs": bacterial treatment relieves chronic constipation and symptoms of irritable bowel syndrome. *Med J Aust* 1993; 159: 633-634 [PMID: 8155121]

59 Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation the answer for irritable bowel syndrome? A single center experience. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1831-1832 [PMID: 25373585 DOI: 10.1038/ajg.2014.295]

Μεταβολικό σύνδρομο

60 Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489(7415):242-9.

61 Gerard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(1):147-62

62 Greenblum S, Turnbaugh PJ, Borenstein E. Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(2):594-9.

63 Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022-3.

- 64 Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* [Internet] 2006 [cited 2014 Nov 12]; 116:1793-801. PMID:16823477; <http://dx.doi.org/10.1172/JCI29069>
- 65 Piya MK, Harte AL, McTernan PG. Metabolic endotoxaemia: is it more than just a gut feeling? *Curr Opin Lipidol* [Internet] 2013 [cited 2016 Sep 8]; 24:78-85.; PMID:23298961; <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0b013e32835b4431>
- 66 Bester J, Soma P, Kell DB, Pretorius E. Viscoelastic and ultrastructural characteristics of whole blood and plasma in Alzheimer-type dementia, and the possible role of bacterial lipopolysaccharides (LPS). *Oncotarget* [Internet] 2015 [cited 2016 Sep 9]; 6:35284-303.
- 67 Quigley EMM. Leaky gut – concept or clinical entity? *Curr Opin Gastroenterol* [Internet] 2016 [cited 2016 Sep 7]; 32:74-9.
- 68 Grootjans J, Thuijls G, Verdam F, Derikx JP, Lenaerts K, Buurman WA. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World J Gastrointest Surg* [Internet] 2010 [cited 2016 Sep 7]; 2:61-9. PMID:21160852; <http://dx.doi.org/10.4240/wj>
- 69 Lu M, Munford RS. The transport and inactivation kinetics of bacterial lipopolysaccharide influence its immunological potency in vivo. *J Immunol* [Internet] 2011 [cited 2016 Sep 7]; 187:3314-20. PMID:21849675; <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1004087>
- 70 Olofsson P, Nylander G, Olsson P. Endotoxin: routes of transport in experimental peritonitis. *Am J Surg* [Internet] 1986 [cited 2016 Sep 7]; 151:443-6. PMID:3963300; [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9610\(86\)90098-Xgs.v2.i3.61](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9610(86)90098-Xgs.v2.i3.61)
- 71 Koren O, Spor A, Felin J, Fak F, Stombaugh J, Tremaroli V, Behre CJ, Knight R, Fagerberg B, Ley RE, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet] 2011; 108 [cited 2016 Sep 5]:4592-8.
- 72 Zulian A, Canello R, Ruocco C, Gentilini D, Di Blasio AM, Danelli P, Micheletto G, Cesana E, Invitti C. Differences in visceral fat and fat bacterial colonization between ulcerative colitis and Crohn's disease. An in vivo and in vitro study. *PLoS One* [Internet] 2013 [cited 2016 Sep 7]; 8:e78495 PMID:24205244; <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0078495>
- 73 Spence JD. Effects of the Intestinal Microbiome on Constituents of Red Meat and Egg Yolks: A New Window Opens on Nutrition and Cardiovascular Disease. *Can J Cardiol* 2014; 30:150-1; PMID:24461914; <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2013.11.019>
- 74 Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, Li L, Fu X, Wu Y, Mehrabian M, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell* [Internet] 2016 [cited 2016 Sep 6]; 165:111-24. PMID:26972052; <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.011>
- 75 Li J, Lin S, Vanhoutte PM, Woo CW, Xu A. Akkermansia muciniphila protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in ApoE^{-/-} Mice. *Circulation* [Internet] 2016 [cited 2016 Sep 5]; 133:2434-46. PMID:27143680; <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645>

- 76 Raman M, Ahmed I, Gillevet PM, Probert CS, Ratcliffe NM, Smith S, Greenwood R, Sikaroodi M, Lam V, Crotty P, et al. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet] 2013 [cited 2016 Sep 13]; 11:868-75-3 <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.02.015>
- 77 Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, Bonengel J, Fung SK, Fischer SE, McGilvray ID, Allard JP. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [Internet] 2013 [cited 2016 Sep 13]; 58:120-7 <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26319>
- 78 Bergheim I, Weber S, Vos M, Krčmar S, Volynets V, Kaserouni S, McClain CJ, Bischoff SC. Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: role of endotoxin. *J Hepatol* [Internet] 2008 [cited 2016 Sep 6]; 48:983-92 PMID:18395289; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2008.01.035>
- 79 Cano PG, Santacruz A, Trejo FM, Sanz Y. Bifidobacterium CECT 7765 improves metabolic and immunological alterations associated with obesity in high-fat dietfed mice. *Obesity (Silver Spring)* [Internet] 2013 [cited 2016 Sep 13]; 21:2310-21. PMID:23418126; <http://dx.doi.org/10.1002/oby.20330>
- 80 Wong VW-S, Won GL-H, Chim AM-L, Chu WC-W, Yeung DK-W, Li KC-T, Chan HL-Y. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol* [Internet] [cited 2016 Sep 13]; 12:256- 62. PMID:23396737
- 81 Moschen AR, Kaser S, Tilg H. Non-alcoholic steatohepatitis: a microbiota-driven disease. *Trends Endocrinol Metab* [Internet] 2013 [cited 2016 Sep 6]; 24:537-45; PMID:23827477; <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2013.05.009>
- 82 Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, Zadeh M, Gong M, Qi Y, Zubcevic J, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet] 2015 [cited 2016 Sep 7]; 65:1331-40. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315>
- 83 Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, Peterlin Z, Sipos A, Han J, Brunet I, Wan L-X, Rey F, Wang T, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet] 2013 [cited 2016 Sep 7]; 110:4410-5.; <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1215927110>
- 84 Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojuuri J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* [Internet] 2012 [cited 2014 Jul 9]; 143:913-6.e7 PMID:22728514; <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>

Νευροψυχ
Βιβλιογραφία

- 85 Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36:305–312. [[PubMed](#)]

- 86 Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:1155–1162. [[PubMed](#)]
- 87 Mayer EA, Padua D, Tillisch K. Altered brain-gut axis in autism: comorbidity or causative mechanisms? *Bioessays.* 2014;36:933–999. [[PubMed](#)]
- 88 Song Y, Liu C, Finegold SM. Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. *Appl Environ Microbiol.* 2004;70:6459–6465. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- 89 Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:16050–16055. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- 90 Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology.* 2015;28(2):203-209.
- 91 Borody TJ, Leis SM, Campbell J. Fecal microbiota transplantation (FMT) in multiple sclerosis (MS). *Am J Gastroenterol.* 2011;106:S352.
- 92 Borody TJ, Rosen DM, Torres M, et al. Myoclonus-dystonia (M-D) mediated by GI microbiota diarrhoea treatment improves M-D symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:S352.
- 93 Frémont M, Coomans D, Massart S, De Meirleir K. High-throughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of intestinal microbiota in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *Anaerobe.* 2013;22:50–56. doi: 10.1016/j.anaerobe.2013.06.002.
- 94 Borody TJ; Nowak A; Finlayson S. The GI Microbiome and its Role in Chronic Fatigue Syndrome: a Summary of Bacteriotherapy. *ACNEM Journal* 2013; 31:3-8
- 95 Finegold SM, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen ML, Bolte E, McTeague M, Sandler R, Wexler H, Marlowe EM, et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis.* 2002;35:S6–S16. (Supplement_1): S6-S16. DOI: <https://doi.org/10.1086/341914>
- 96 Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism, *J Child Neurol* , 2000, vol. 15 (pg. 429-35)
- 97 Finegold SM. State of the art; microbiology in health and disease. Intestinal bacterial flora in autism. *Anaerobe.* 2011;17:367–368.
- 98 Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013;155:1451–1463. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024.
- 99 Ueki A, Otsuka M. Life style risks of Parkinson's disease: association between decreased water intake and constipation. *J Neurol* 2004; 251 Suppl 7: vII18-vII23 [PMID: 15505750]

- 100 Ananthaswamy A. Faecal transplant eases symptoms of Parkinson's disease. *New Sci* 2011; 209: 8-9
- 101 W. Poewe, Non- motor symptoms in Parkinson's disease, *European Journal of Neurology* 15(s1) (2008) 14-20.
- 102 H. Braak, R.A. de Vos, J. Bohl, K. Del Tredici, Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology, *Neuroscience letters* 396(1) (2006) 67-72.
- 103 K.M. Shannon, A. Keshavarzian, H.B. Dodiya, S. Jakate, J.H. Kordower, Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's Disease? Evidence from 3 cases, *Movement disorders* 27(6) (2012) 716-719.
- 104 K. Kiebertz, K.B. Wunderle, Parkinson's disease: evidence for environmental risk factors, *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 28(1) (2013) 8-13.
- 105 R. Savica, J.M. Carlin, B.R. Grossardt, J.H. Bower, J.E. Ahlskog, D.M. Maraganore, A.E. Bharucha, W.A. Rocca, Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study, *Neurology* 73(21) (2009) 1752-8.
- 106 G. Camci, S. Oguz, Association between Parkinson's Disease and Helicobacter Pylori, *J Clin Neurol* 12(2) (2016) 147-50.
- 107 A. Fasano, F. Bove, M. Gabrielli, M. Petracca, M.A. Zocco, E. Ragazzoni, F. Barbaro, C. Piano, S. Fortuna, A. Tortora, R. Di Giacompo, M. Campanale, G. Gigante, E.C. Lauritano, P. Navarra, S. Marconi, A. Gasbarrini, A.R. Bentivoglio, The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease, *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 28(9) (2013) 1241-9.
- 108 A.H. Tan, S. Mahadeva, A.M. Thalha, P.R. Gibson, C.K. Kiew, C.M. Yeat, S.W. Ng, S.P. Ang, S.K. Chow, C.T. Tan, H.S. Yong, C. Marras, S.H. Fox, S.Y. Lim, Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease, *Parkinsonism & related disorders* 20(5) (2014) 535-40.
- 109 F. Scheperjans, V. Aho, P.A. Pereira, K. Koskinen, L. Paulin, E. Pekkonen, E. Haapaniemi, S. Kaakkola, J. Eerola-Rautio, M. Pohja, E. Kinnunen, K. Murros, P. Auvinen, Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype, *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 30(3) (2015) 350-8.
- 110 A. Keshavarzian, S.J. Green, P.A. Engen, R.M. Voigt, A. Naqib, C.B. Forsyth, E. Mutlu, K.M. Shannon, Colonic bacterial composition in Parkinson's disease, *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* (2015)
- 111 A.K. Thakur, A. Shakya, G.M. Husain, M. Emerald, V. Kumar, Gut-Microbiota and Mental Health: Current and Future Perspectives, *J Pharmacol Clin Toxicol* 2 (2014) 1016.
- 14 G. Eisenhofer, A. Aneman, P. Friberg, D. Hooper, L. Fandriks, H. Lonroth, B. Hunyady, E. Mezey, Substantial production of dopamine in the human gastrointestinal tract, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 82(11) (1997) 3864-71.

112 R. Wall, J.F. Cryan, R.P. Ross, G.F. Fitzgerald, T.G. Dinan, C. Stanton, Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics, *Advances in experimental medicine and biology* 817 (2014) 221-39.

113 M. Matsumoto, R. Kibe, T. Ooga, Y. Aiba, E. Sawaki, Y. Koga, Y. Benno, Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study, *Frontiers in systems neuroscience* 7 (2013) 9.

114 Ananthaswamy A. Faecal transplant eases symptoms of Parkinson's disease. *New Sci* 2011; 209: 8-9

Αυτοάνοσα

115 Luckey D, Gomez A, Murray J, White B, Taneja V. Bugs & us: the role of the gut in autoimmunity. *Indian J Med Res.* 2013;138:732–743.

116 Borody TJ, Campbell J, Torres M, Nowak A, Leis S. Reversal of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) with fecal microbiota transplantation (FMT) [abstract] *Am J Gastroenterol.* 2011;106:S352.

117 Yeoh N, Burton JP, Suppiah P, Reid G, Stebbings S. The role of the microbiome in rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15:314

118 Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, Rostron T, Cerundolo V, Pamer EG, Abramson SB, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife.* 2013;2:e01202

119 Abdollahi-Roodsaz S, Rogier R, Ederveen T, Wopereis H, Oozeer R, Koenders M, van den Berg W. Commensal intestinal microbiota drives spontaneous interleukin-1-and T helper 17-mediated arthritis in mice. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 1):A87–A88.

120 Kyriakidis NC, Kapsogeorgou EK, Tzioufas AG. A comprehensive review of autoantibodies in primary Sjögren's syndrome: clinical phenotypes and regulatory mechanisms. *J Autoimmun.* 2014;51:67–74.

121 Menéndez A, Gómez J, Caminal-Montero L, Díaz-López JB, Cabezas-Rodríguez I, Mozo L. Common and specific associations of anti-SSA/Ro60 and anti-Ro52/TRIM21 antibodies in systemic lupus erythematosus. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:832789

122 Szymula A, Rosenthal J, Szczerba BM, Bagavant H, Fu SM, Deshmukh US. T cell epitope mimicry between Sjögren's syndrome Antigen A (SSA)/Ro60 and oral, gut, skin and vaginal bacteria. *Clin Immunol.* 2014;152:1–9

123 Reynolds LA, Finlay BB. A case for antibiotic perturbation of the microbiota leading to allergy development. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9:1019–1030.

124 Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989;299:1259–1260. [PMC free article]

- 125 Noverr MC, Huffnagle GB. The 'microflora hypothesis' of allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:1511–1520. [PubMed]
- 126 Olszak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A, Glickman JN, Siebert R, Baron RM, Kasper DL, et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science*. 2012;336:489–493.
- 127 Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, Yadava K, Bürki K, Cahenzli J, McCoy K, Marsland BJ, Harris NL. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:198–205.
128. Stensballe LG, Simonsen J, Jensen SM, Bønnelykke K, Bisgaard H. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. *J Pediatr*. 2013;162:832–838.e3.
- 129 Goksör E, Alm B, Pettersson R, Möllborg P, Erdes L, Aberg N, Wennergren G. Early fish introduction and neonatal antibiotics affect the risk of asthma into school age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:339–344. [PMC free article] [PubMed]
- 130 Jang SO, Kim HJ, Kim YJ, Kang MJ, Kwon JW, Seo JH, Kim HY, Kim BJ, Yu J, Hong SJ. Asthma Prevention by *Lactobacillus Rhamnosus* in a Mouse Model is Associated With CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T Cells. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4:150–156. [PMC free article] [PubMed]
131. Schabussova I, Hufnagl K, Tang ML, Hoflehner E, Wagner A, Loupal G, Nutten S, Zuercher A, Mercenier A, Wiedermann U. Perinatal maternal administration of *Lactobacillus paracasei* NCC 2461 prevents allergic inflammation in a mouse model of birch pollen allergy. *PLoS One*. 2012;7:e40271.
132. Fiocchi A, Burks W, Bahna SL, Bielory L, Boyle RJ, Cocco R, Dreborg S, Goodman R, Kuitunen M, Haahtela T, et al. Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper. *World Allergy Organ J*. 2012;5:148–167.
133. Dotterud CK, Storrø O, Johnsen R, Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol*. 2010;163:616–623

GVHD

- 134 Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, et al. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009;373:1550–1561. doi:10.1016/S0140-6736(09) 60237-3I.
- 135 Shlomchik WD. Graft-versus-host disease. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:340–352. doi:10.1038/nri2000I.
- 136 Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versushost disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:443–458. doi:10.1038/nri3212I.
Dig Dis Sci123
- 137 Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013;504:451–455. doi:10.1038/nature12726I.

- 138 Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*. 2013;500:232–236. doi:10.1038/nature12331I.
- 139 Holler E, Butzhammer P, Schmid K, et al. Metagenomic analysis of the stool microbiome in patients receiving allogeneic stem cell transplantation: loss of diversity is associated with use of systemic antibiotics and more pronounced in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2014;20:640–645. doi:10.1016/j.bbmt.2014.01.030.
- 140 Steck N, Hoffmann M, Sava IG, et al. Enterococcus faecalis metalloprotease compromises epithelial barrier and contributes to intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2011;141:959–971. doi:10.1053/j.gastro.2011.05.035.
- 141 Jenq RR, Ubeda C, Taur Y, et al. Regulation of intestinal inflammation by microbiota following allogeneic bone marrow transplantation. *J Exp Med*. 2012;209:903–911. doi:10.1084/jem.20112408.
- 142 Taur Y, Jenq RR, Perales MA, et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2014;124:1174–1182. doi:10.1182/blood-2014-02-554725.
143. Kakahana K, Fujioka Y, Suda W, et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant/dependent acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood*. 2016;. doi:10.1182/blood-2016-05-717652.

Σήψη κ μη CDI

- 144 Pham TA, Lawley TD. Emerging insights on intestinal dysbiosis during bacterial infections. *Curr Opin Microbiol*. 2014;17:67–74. doi:10.1016/j.mib.2013.12.002.
- 145 Li Q, Wang C, Tang C, et al. Therapeutic modulation and reestablishment of the intestinal microbiota with fecal microbiota transplantation resolves sepsis and diarrhea in a patient. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1832–1834. doi:10.1038/ajg.2014.299.
- 146 Davies EA, Emmerson AM, Hogg GM, et al. An outbreak of infection with a methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a special care baby unit: value of topical mupirocin and of traditional methods of infection control. *J Hosp Infect*. 1987;10:120–128.
- 147 Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis*. 2004;39:776–782. doi:10.1086/422997I.
- 148 Doebbeling BN, Breneman DL, Neu HC, et al. Elimination of Staphylococcus aureus nasal carriage in health care workers: analysis of six clinical trials with calcium mupirocin ointment. The Mupirocin Collaborative Study Group. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1993;17:466–474.

- 149 Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, et al. Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med*. 2002;162:2229–2235.
- 150 Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;36:53–59. doi:10.1086/3454761.
- 151 Centers for Disease. C, Prevention. Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:165–170.99.
- 152 Gupta N, Limbago BM, Patel JB, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53:60–67. doi:10.1093/cid/cir2021.
- 153 Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:1791–1798.
- 154 Perez F, Van Duin D. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a menace to our most vulnerable patients. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2013;80:225–233. doi:10.3949/ccjm.80a.121821.
155. Lawley TD, Walker AW. Intestinal colonization resistance. *Immunology*. 2013;138:1–11. doi:10.1111/j.1365-2567.2012.03616.x1.
- 156 Spees AM, Lopez CA, Kingsbury DD, et al. Colonization resistance: battle of the bugs or Menage a Trois with the host? *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003730. doi:10.1371/journal.ppat.10037301.
- 157 Millan B, Park H, Hotte N, et al. Fecal Microbial Transplants Reduce Antibiotic-resistant Genes in Patients With Recurrent *Clostridium Difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1479–1486. doi:10.1093/cid/ciw1851.
- 159 Wei Y, Gong J, Zhu W, et al. Fecal microbiota transplantation restores dysbiosis in patients with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* enterocolitis. *BMC Infect Dis*. 2015;15:265. doi:10.1186/s12879-015-0973-1.
- 160 Bilinski J, Grzesiowski P, Muszynski J, et al. Fecal Microbiota Transplantation Inhibits Multidrug-Resistant Gut Pathogens: Preliminary Report Performed in an Immunocompromised Host. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 2016;64:255–258. doi:10.1007/s00005-016-0387-91.
161. Crum-Cianflone NF, Sullivan E, Ballon-Landa G. Fecal microbiota transplantation and successful resolution of multidrug-resistant-organism colonization. *J Clin Microbiol*. 2015;53:1986–1989. doi:10.1128/JCM.00820-15.
162. Freedman A, Eppes S. Use of stool transplant to clear fecal colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE): proof of concept. Philadelphia: Infectious Disease Society of America; 2014.

163. Lagier JC, Million M, Fournier PE, et al. Faecal microbiota transplantation for stool decolonization of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Hosp Infect*. 2015;90:173–174. doi:10.1016/j.jhin.2015.02.013.
164. Singh R, van Nood E, Nieuwdorp M, et al. Donor feces infusion for eradication of Extended Spectrum beta-Lactamase producing *Escherichia coli* in a patient with end stage renal disease. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:O977–O978. doi:10.1111/1469-0691. 12683.
- 165 Stripling J, Kumar R, Baddley JW, et al. Loss of vancomycin resistant enterococcus fecal dominance in an organ transplant patient with *Clostridium Difficile* colitis after fecal microbiota transplant. *Open forum infectious diseases*.. 2015;2:ofv078. doi:10.1093/ofid/ofv078.
- 166 Cohen, N.A. & Maharshak, Novel Indications for Fecal Microbial Transplantation: Update and Review of the Literature. *N. Dig Dis Sci* (2017) 62: 1131. doi:10.1007/s10620-017-4535-9

CRC

- 167 Couturier-Maillard, A., Secher, T., Rehman, A., 2013. NOD2- mediated dysbiosis predisposes mice to transmissible colitis and colorectal cancer. *J. Clin. Invest*. 123, 700–711.
- 168 Sivan, A., Corrales, L., Hubert, N., 2015. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 350, 1084–1089.
- 169 Vetizou, M., Pitt, J.M., 2015. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 350, 1079–1084.

Asfaleia

- 170 Kunde S, Pham A, Bonczyk S, Crumb T, Duba M, Conrad H, Cloney D, Kugathasan S. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 597-601 [PMID: 23542823 DOI: 10.1097/ MPG.0b013e318292fa0d]
- 171 De Leon LM, Watson JB, Kelly CR. Transient flare of ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1036-1038 [PMID: 23669309 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.045]
- 172 Neha Alang, Colleen R. Kelly; Weight Gain After Fecal Microbiota Transplantation. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2 (1): ofv004. doi: 10.1093/ofid/ofv004
- 173 Woodworth MH, Neish EM, Miller NS, Dhore T, Burd EM, Carpentieri C, Sitchenko KL, Kraft CS. 2017. Laboratory testing of donors and stool samples for fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Clin Microbiol* 55:1002–1010. <https://doi.org/10.1128/JCM.02327-1>
- 174 Kang, Yongbo, and Yue Cai. "Gut microbiota and Hepatitis B virus-Induced Chronic Liver Disease: implications for faecal microbiota transplantation therapy." *Journal of Hospital Infection* (2017).

